

И.И.Дедов,
Г.А.Мельниченко, В.В.Фадеев

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

С16.4
8.26

Учебная
литература
для студентов
медицинских
вузов



Дедов Иван Иванович

Профессор, доктор медицинских наук, академик Российской академии медицинских наук, заведующий кафедрой эндокринологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, директор Эндокринологического научного центра РАМН, президент Российской ассоциации эндокринологов



Мельниченко Галина Афанасьевна

Доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, председатель Московского научного общества эндокринологов



Фадеев Валентин Викторович

Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Учебная литература
для студентов медицинских вузов

И.И.Дедов,
Г.А.Мельниченко, В.В.Фадеев

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Допущен Департаментом
научно-исследовательских
и образовательных медицинских учреждений
Министерства здравоохранения
Российской Федерации в качестве учебника
для студентов медицинских вузов



Москва
"Медицина"
2000

616.4
УДК 616.43(075.8)

ББК 54.15

Д26

194 906

Федеральная программа книгоиздания России

Рецензенты: **М.И. Балаболкин**, зав. кафедрой эндокринологии факультета постдипломного образования ММА им. И.М. Сеченова, проф., директор Института диабета Эндокринологического научного центра РАМН; **А.В. Древаль**, проф., зав. кафедрой эндокринологии ФУВ МОНИКИ, главный эндокринолог Московской области.

Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В.

Д26 Эндокринология: Учебник. — М.: Медицина, 2000. — 632 с.: ил. — (Учеб. лит. Для студ. мед. вузов). ISBN 5-225-04398-4

В учебнике излагаются основы клинической эндокринологии, а также анатомия, гистология и физиология эндокринных желез. Особое внимание уделено различным аспектам клинической диагностики и лечения эндокринных заболеваний; рассмотрены различные методы исследования, применяемые при диагностике эндокринопатий.

Для студентов медицинских вузов, клинических ординаторов и интернов, эндокринологов и врачей других специальностей.

ББК 54.15

ISBN 5-225-04398-4
УДК 616.43(075.8)
ББК 54.15
Д26
Эндокринология: Учебник. — М.: Медицина, 2000. — 632 с.: ил. — (Учеб. лит. Для студ. мед. вузов). ISBN 5-225-04398-4

Все права авторов защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	10
Введение	12
Глава 1. Физиология эндокринной системы	25
1.1. Общие понятия об эндокринной системе и принципах ее организации	25
1.2. Биосинтез гормонов	28
1.3. Секреция гормонов	29
1.4. Механизмы действия и взаимодействия гормонов	32
1.5. Метаболизм и инактивация гормонов	39
1.6. Регуляция деятельности эндокринных желез	40
Глава 2. Общие вопросы патологии эндокринной системы. Гормонотерапия ...	43
2.1. Гипофункция эндокринных желез	43
2.2. Гиперфункция эндокринных желез и избыток гормонов	44
2.3. Продукция аномальных гормонов	45
2.4. Резистентность к действию гормонов	45
2.5. Аномалии транспорта, метаболизма и секреции гормонов	46
2.6. Множественные аномалии	47
2.7. Гормонотерапия и принципы лечения при эндокринопатиях ...	48
Глава 3. Семиотика эндокринных заболеваний	50
3.1. Общие подходы к клинической диагностике эндокринных заболеваний	50
3.2. Общий осмотр	52
3.3. Сердечно-сосудистая система	53
3.4. Система пищеварения	55
3.5. Мочевыделительная система	56
3.6. Репродуктивная система	56
3.7. Опорно-двигательный аппарат	58
3.8. Центральная и периферическая нервная система	62
3.9. Изменения зрения и слуха	64
Глава 4. Лабораторные и инструментальные методы диагностики эндокринопатий	66
4.1. Методы определения гормонов	66
4.2. Интерпретация результатов гормональных исследований	70
4.3. Молекулярно-биологическая диагностика эндокринопатий	74
4.4. Инструментальные методы, используемые в диагностике эндокринопатий	81
Глава 5. Гипоталамо-гипофизарные заболевания	84
5.1. Анатомия и физиология гипоталамо-гипофизарной системы ...	84
5.2. Биосинтез, секреция, регуляция и механизмы действия гормонов гипофиза и гипоталамуса	88
5.3. Физические методы	93

5.4.	Лабораторные методы	95
5.5.	Инструментальные методы	96
5.6.	Классификация гипоталамо-гипофизарных заболеваний	104
5.7.	Краниофарингиома и другие опухолевые и системные заболевания гипоталамуса. Синдром изолированного гипофиза	105
5.8.	Гиперпролактинемический гипогонадизм	108
5.9.	Акромегалия и гигантизм	116
5.10.	Пангипопитуитаризм	124
5.11.	Соматотропная недостаточность	128
5.12.	Несахарный диабет	137
5.13.	Синдром неадекватной продукции АДГ (вазопрессина)	140
5.14.	Гормонально-неактивные аденомы гипофиза	142
5.15.	Синдром «пустого» турецкого седла	144
Глава 6.	Заболевания щитовидной железы	147
6.1.	Анатомия и физиология щитовидной железы	147
6.2.	Биосинтез, секреция и механизмы действия гормонов щитовидной железы	150
6.3.	Методы обследования больных с заболеваниями щитовидной железы	155
6.3.1.	Физические методы	155
6.3.2.	Лабораторные методы	157
6.3.3.	Инструментальные методы	161
6.4.	Классификация заболеваний щитовидной железы	170
6.5.	Диффузный токсический зоб	172
6.6.	Гипотиреоз	189
6.7.	Тиреоидиты	200
6.7.1.	Острый гнойный тиреоидит	200
6.7.2.	Острый негнойный тиреоидит	200
6.7.3.	Подострый тиреоидит	201
6.7.4.	Аутоиммунный (лимфоцитарный) тиреоидит	202
6.7.5.	Послеродовой тиреоидит	207
6.7.6.	Хронический фиброзный инвазивный тиреоидит Риделя	208
6.7.7.	Хронические специфические тиреоидиты	209
6.8.	Йоддефицитные заболевания	209
6.9.	Узловой эутиреоидный зоб	213
6.10.	Функциональная автономия щитовидной железы и тиреотоксическая аденома	219
6.11.	Рак щитовидной железы	222
6.12.	Синдромы резистентности к тиреоидным гормонам	227
Глава 7.	Заболевания надпочечников	231
7.1.	Анатомия и физиология надпочечников	231
7.2.	Биосинтез, секреция и механизмы действия гормонов надпочечников	237
7.3.	Методы обследования больных с заболеваниями надпочечников	245
7.3.1.	Физические методы	245
7.3.2.	Лабораторные методы	245
7.3.3.	Инструментальные методы	251
7.4.	Классификация заболеваний надпочечников	253
7.5.	Синдром Кушинга	254
7.6.	Синдром Нельсона	266
7.7.	Гиперальдостеронизм	267
7.7.1.	Первичный гиперальдостеронизм	267
7.7.2.	Псевдогиперальдостеронизм	276
7.7.3.	Вторичный гиперальдостеронизм	278

7.8.	Гормонально-неактивные опухоли надпочечников (инсиденталомы)	279
7.9.	Злокачественные, вирилизирующие и феминизирующие опухоли коры надпочечников	281
7.10.	Гипокортицизм	284
7.10.1.	Первичный гипокортицизм	284
7.10.2.	Вторичный и третичный гипокортицизм	299
7.10.3.	Острая надпочечниковая недостаточность	301
7.11.	Врожденная дисфункция коры надпочечников	304
7.12.	Феохромоцитома	311
Глава 8.	Болезни репродуктивной системы женского организма	319
8.1.	Анатомия и физиология репродуктивной системы женского организма	319
8.2.	Биосинтез, секреция и механизм действия гормонов яичников	329
8.3.	Методы обследования больных с заболеваниями яичников	332
8.3.1.	Физические методы	332
8.3.2.	Лабораторные методы	336
8.3.3.	Инструментальные методы	338
8.4.	Классификация заболеваний яичников	340
8.5.	Синдромы дисфункции яичников	341
8.5.1.	Аменорея	342
8.5.1.1.	Гипергонадотропная аменорея	343
8.5.1.2.	Гипогонадотропная аменорея	345
8.5.1.3.	Нормогонадотропная аменорея	346
8.5.2.	Нарушения овуляторной функции яичников	348
8.6.	Синдром поликистозных яичников	350
8.7.	Эндокринологические аспекты менопаузы	360
8.8.	Опухоли яичников	365
8.8.1.	Вирилизирующие опухоли яичников	367
8.8.2.	Герминативно-клеточные опухоли яичников	372
8.9.	Нарушения половой дифференцировки	373
8.9.1.	Аномалии дифференцировки гонад	375
8.9.2.	Аномалии дифференцировки гениталий	380
8.9.3.	Дифференциальная диагностика различных форм гермафродитизма. Выбор половой принадлежности	383
Глава 9.	Болезни репродуктивной системы мужского организма	386
9.1.	Анатомия и физиология мужских половых желез	386
9.2.	Биосинтез, секреция, возрастные особенности и механизм действия тестикулярных гормонов	388
9.3.	Методы обследования больных с нарушениями функции яичек	390
9.3.1.	Физические методы	390
9.3.2.	Лабораторные методы	391
9.3.3.	Инструментальные методы	393
9.4.	Гипогонадизм у мужчин	394
9.4.1.	Анорхизм	397
9.4.2.	Крипторхизм	397
9.4.3.	Синдром Клайнфелтера	399
9.4.4.	Синдром Тернера у мужчин и синдром Нунан	400
9.4.5.	Синдром XX у мужчин (XX извращенный пол)	401
9.4.6.	Синдром Рейфенштейна (частичная нечувствительность к андрогенам)	401
9.4.7.	Синдром ХУУ	402
9.4.8.	Синдром Дель Кастильо (сертоликлеточный синдром)	402
9.4.9.	Синдром Каллманна (ольфактогенитальная дисплазия)	403

9.4.10. Синдром Паскуалини (синдром «фертильных евнухов»)	404
9.4.11. Синдром Мэддока	404
9.5. Мужское бесплодие	405
9.5.1. Секреторное бесплодие	407
9.5.2. Экскреторное бесплодие	408
9.5.3. Иммунное бесплодие	408
9.6. Эндокринные аспекты возрастных изменений мужского организма	409
9.7. Гинекомастия	413
9.8. Опухоли яичек	417
9.9. Психосексуальные нарушения	418
Глава 10. Сахарный диабет	423
10.1. Классификация сахарного диабета	423
10.2. Симптоматика сахарного диабета	428
10.3. Лабораторная диагностика сахарного диабета	429
10.4. Этиология, патогенез и особенности клинической картины сахарного диабета I типа	433
10.5. Этиология, патогенез и особенности клинической картины сахарного диабета II типа. Метаболический синдром	437
10.6. Принципы диетотерапии при сахарном диабете	441
10.7. Инсулинотерапия	445
10.8. Таблетированные сахаропонижающие препараты	457
10.9. Острые осложнения сахарного диабета	466
10.9.1. Диабетический кетоацидоз	466
10.9.2. Гиперосмолярная кома	475
10.9.3. Гипогликемия	478
10.9.4. Лактат-ацидоз	483
10.10. Поздние осложнения сахарного диабета	484
10.10.1. Диабетическая макроангиопатия	485
10.10.2. Диабетическая ретинопатия	487
10.10.3. Диабетическая нефропатия	490
10.10.4. Диабетическая невропатия	494
10.10.5. Синдром диабетической стопы	500
10.11. Гестационный диабет. Сахарный диабет и беременность	508
10.12. Особенности лечения сахарного диабета при оперативных вмешательствах	512
10.13. Обучение пациентов	515
Глава 11. Патология фосфорно-кальциевого обмена, паращитовидных желез и костного метаболизма	517
11.1. Анатомия и физиология паращитовидных желез. Фосфорно-кальциевый обмен	517
11.2. Биосинтез и секреция гормонов, регулирующих фосфорно-кальциевый обмен	521
11.3. Методы обследования больных с заболеваниями паращитовидных желез, нарушениями фосфорно-кальциевого обмена и остеопенией	523
11.4. Классификация заболеваний, связанных с нарушением секреции и чувствительности к паратормону	527
11.5. Гиперпаратиреоз	528
11.5.1. Первичный гиперпаратиреоз	529
11.5.2. Вторичный и третичный гиперпаратиреоз	536
11.6. Гипопаратиреоз	537
11.7. Псевдогипопаратиреоз и псевдопсевдогипопаратиреоз	542
11.8. Остеопороз	544

Глава 12. Синдромы полигландулярной недостаточности	551
Глава 13. Опухоли эндокринной части поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта. Гипогликемический синдром	558
13.1. Анатомия и физиология эндокринной части поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта	558
13.2. Общая характеристика эндокринных опухолей поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта и методы обследования больных	563
13.3. Гипогликемический синдром	568
13.3.1. Инсулинома	571
13.3.2. Гиперплазия островков поджелудочной железы	577
13.3.3. Постпрандиальный гипогликемический синдром	578
13.4. Гастроинсулинома (синдром Золлингера—Эллисона)	580
13.5. Глюкагонома	583
13.6. Випома (синдром Вернера—Моррисона)	583
13.7. Карциноидный синдром	584
13.8. Функционально неактивные и прочие эндокринные опухоли поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта	590
13.9. Синдромы множественных эндокринных неоплазий	592
13.9.1. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН-1)	593
13.9.2. Синдром множественных эндокринных неоплазий 2-го типа	594
Глава 14. Нарушения пищевого поведения и жирового обмена	597
14.1. Жировая ткань	597
14.2. Ожирение	598
14.3. Липодистрофии	609
14.4. Нервная анорексия и булимия	613
Приложение 1	620
Приложение 2	622
Предметный указатель	625

ПРЕДИСЛОВИЕ

Современная эндокринология — это бурно развивающаяся область науки и особая отрасль здравоохранения, которая базируется на достижениях генетики, молекулярной биологии, иммунологии и т.д. Она органично связана с кардиологией и неврологией, нефрологией и хирургией, офтальмологией и гастроэнтерологией, акушерством-гинекологией и многими другими приоритетными направлениями медицины.

Трудно определить такую область медицины, специалисты которой не «встречались» бы с болезнями эндокринной системы.

Эндокринология базируется на новейших технологиях в области диагностики, лечения и профилактики заболеваний.

При создании учебника цель авторов состояла в тщательном выборе из фантастического потока материалов только общепризнанных, устоявшихся в мировой практике фактов и концепций и изложении их в лаконичной и доступной форме для студента — будущего врача любой специальности. Мы пытались максимально развить и включить в диагностический поиск наблюдательность, интуицию, клиническое мышление читателя. При этом необходимо ограничить увлеченность будущего врача современными техническими возможностями медицины, поскольку при отсутствии диагностической концепции работа врача превращается в хаотический набор случайных инструментальных и лабораторных находок, а жизнь больного становится чередой ненужных исследований, консультаций и бессмысленных лечебных проб и ошибок.

Поэтому в учебнике доминируют освещение клинической картины, характеристика симптомов, типичных ситуаций, встречающихся во врачебной практике. Генетические, молекулярно-биологические, биохимические аспекты играют вспомогательную, фоновую роль, кратко объясняя патогенез того или иного симптомокомплекса. При этом многие теоретические разделы намеренно представлены упрощенно.

Авторы рассчитывают на любознательность студентов, на то, что они при необходимости могут найти любую дополнительную информацию в соответствующих руководствах.

Первые 4 главы учебника включают материалы о принципах организации нейроэндокринной системы, которая рассматривается с позиции теории функциональных систем П.К.Анохина; о механизме действия гормонов в периферических тканях с акцентом внимания на рецепторах — как одном из приоритетных направлений фундаментальной и клинической эндокринологии XXI века; о патологических процессах в различных органах и системах при эндокринопатиях; о современных методах лабораторной и инструментальной диагностики эндокринных заболеваний.

Подобно многим другим отечественным и зарубежным учебникам, мы расположили материал по системно-органному принципу, последовательно представляя различные звенья нейроэндокринной системы: болезни гипоталамо-гипофизарной системы, щитовидной железы, надпочечников, половых желез и т.д.

В отдельной главе рассматривается важнейшая проблема не только эндокринологии, но и современной медицины — сахарный диабет. Представ-

лены современные данные о патогенезе сахарного диабета I-го и II-го типов; диагностике, лечении и профилактике таких поздних осложнений сахарного диабета, как ретинопатии, нефропатии, невропатии, синдром диабетической стопы, ишемическая болезнь сердца, являющихся главной причиной инвалидизации и смертности больных сахарным диабетом.

Учитывая исключительную опасность для жизни больного коматозных состояний, эта глава включает подробную информацию о дифференциальной диагностике и лечении кетоацидотической, гиперосмолярной и гипогликемической ком.

В отдельных главах обсуждаются менее распространенные, но не менее сложные виды патологии, такие как синдромы полигландулярной недостаточности, множественные эндокринные неоплазии, апудомы.

Поскольку проявления болезней любой эндокринной железы, вызванные избыточной секрецией гормонов или, напротив, их дефицитом, носят всегда генерализованный характер, мы при построении алгоритмов диагностического поиска, дифференциальной диагностики, лечения и последующего мониторинга состояния здоровья больных рассматриваем также изменения органов-мишеней, т.е. таких органов и систем, как сердечно-сосудистая, нервная, пищеварительная, костная, мышечная, мочевыделительная и т.д.

Диагностический поиск каждого заболевания базируется на ключевых клинических признаках, гормонально-метаболических маркерах и новейших данных инструментальной верификации.

Представлены современные, наиболее рациональные алгоритмы диагностики, выбора методов и средств лечения и профилактики эндокринопатий, основанные на общепринятых в мире стандартах.

Мы сочли необходимым привести характерные для наиболее распространенных заболеваний клинические примеры, так как из своей преподавательской практики знаем, что именно приобретение навыков работы с больными, умение получать нужную информацию от больного и осмысливать ее является крайне трудной задачей для студента.

При создании учебника мы использовали многолетний опыт преподавания на кафедре эндокринологии Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова. Кроме того, мы в меру сил стремились использовать накопленные в этом старейшем медицинском вузе России богатые традиции преподавания клинических дисциплин, в первую очередь опыт коллектива кафедры факультетской терапии, на базе которой в конце 70-х годов был создан курс эндокринологии, преобразованные затем в самостоятельную кафедру. Именно заведующим кафедрой факультетской терапии профессором В.Д.Шервинским в 1929 г. был написан первый русский учебник по эндокринологии.

Поскольку в медицинских вузах нашей страны изучение эндокринологии начинается на 4-м курсе, учебник адресован прежде всего студентам 4-го курса, но рассчитан и на студентов 5—6-х курсов, а также, мы надеемся, будет полезен врачам широкой практики.

Авторский коллектив с благодарностью примет все замечания с тем, чтобы внести соответствующие коррективы в последующие издания.

Мы считаем своим долгом выразить благодарность сотрудникам кафедр эндокринологии Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова Т.И. Романцовой, И.Ю. Демидовой, В.С. Пронину, Т.Е. Чазовой, М.Ф. Калашниковой, О.Ю. Серебрянскому, а также сотрудникам Эндокринологического научного центра РАМН С.А. Бутровой, В.И. Кандрору, Г.А. Герасимову, С.Ю. Калининко, Г.И. Козлову, А.А. Пищулину, Т.В. Семичевой за помощь в подготовке материалов для учебника.

И.И. Дедов

Г.А. Мельниченко

В.В. Фадеев

ВВЕДЕНИЕ

Эндокринология — область медицины, изучающая процессы биосинтеза и механизмы действия гормонов, этиологию, патогенез и клинические проявления как собственно эндокринных заболеваний, так и нарушений деятельности эндокринной системы при другой патологии. В более широком понимании эндокринология является наукой о гуморальной интегративной системе организма.

Эндокринология — одна из самых интенсивно развивающихся отраслей клинической и теоретической медицины. Достаточно сказать, что каждая пятая Нобелевская премия по медицине присуждалась за работы в области эндокринологии. Постоянно расширяющиеся представления о механизмах действия гормонов делают любое крупное издание по эндокринологии устаревшим уже к моменту выпуска.

Очевидно, что далеко не все положения эндокринологии как фундаментальной общеприкладной дисциплины могут быть сегодня осмыслены в клиническом аспекте и тем более использованы в практике. Вместе с тем ни у кого не вызывают сомнений те громадные достижения клинической эндокринологии, которые особенно ярко проявились в последние десятилетия: на смену периоду клинического описания заболеваний пришло время существенного расширения представлений об их патогенезе, создана мощная лабораторно-инструментальная база, позволяющая достаточно быстро и точно диагностировать большинство эндокринопатий.

Заболевания эндокринной системы, бесспорно, относятся к числу социально значимых. Распространенность эндокринных заболеваний в популяции чрезвычайно высока. Достаточно сказать, что в разных странах от 5 до 10 % взрослого населения страдают сахарным диабетом, от 10 до 50 % имеют узловые образования в щитовидной железе, от 5 до 30 % страдают ожирением. Многие страны и континенты расположены в регионах йодного дефицита, и неблагоприятные последствия его поражают практически все население. Эндокринные заболевания нередко служат фоном для таких тяжелых заболеваний, как ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь.

На сегодняшний день многие эндокринные заболевания, будучи формально неизлечимыми (т.е. требующими пожизненной терапии), при хорошем лечении и контроле позволяют человеку жить абсолютно полноценной жизнью, выбирать профессию в соответствии со своими интеллектуальными и психологическими особенностями, иметь семью и здоровых детей. Эндокринологи раньше, чем врачи других специальностей, осознали необходимость сотрудничества врача и больного в процессе лечения хронического заболевания и создали систему школ обучения хронических больных, в первую очередь школ больных сахарным диабетом. Существуют многочисленные пособия, системы информации для больных, в том числе не только в виде привычных книг и брошюр, но и в электронном виде на сайтах глобальной компьютерной сети. Таким образом, врач, не являющийся

эндокринологом, может оказаться в ситуации, когда больной реально знает о своем заболевании и стратегии его лечения больше, чем он сам.

Принимая во внимание распространенность эндокринных заболеваний, можно смело сказать, что все без исключения практикующие врачи встречаются в своей работе с пациентами с эндокринной патологией. К сожалению, именно недостаточные знания врачами основных принципов диагностики и лечения эндокринных заболеваний являются основной причиной поздней диагностики и во многих случаях причиной инвалидизации больных.

Возникнув как самостоятельная медицинская дисциплина в конце XIX века, в течение XX века эндокринология прошла гигантский путь от узкой дисциплины, изучающей редкие и практически неизлечимые состояния, к одной из наиболее социально значимых, технологичных, высокоперспективных отраслей медицины.

Дошедшие до нас наиболее ранние упоминания о сахарном диабете содержатся в египетских папирусах 1550 г. до н.э. Упоминания о зобе и эффектах кастрации можно найти в древних индийских и китайских трактатах по медицине. Первое описание органов, не имеющих выводных протоков и выделяющих секреты непосредственно в кровь, принадлежит французскому анатому и врачу Е.Сильвию, который причислял к этим органам печень, селезенку и надпочечники.

После отдельных клинических наблюдений древности и средневековья развитие эндокринологии происходило очень медленно. И лишь в XIX веке появились необходимые предпосылки и условия для настоящего скачка в развитии этой области медицинских знаний. На основании многочисленных наблюдений и экспериментов были сделаны великие открытия, обусловившие рождение эндокринологии как науки о железах внутренней секреции. Начало XX века ознаменовалось бурным развитием естественных наук. Были совершены фундаментальные открытия, изменившие коренным образом представления о процессах, происходящих в живой природе. Этот период по праву можно считать «золотым веком эндокринологии», когда самые смелые и нереальные мечты ученых стали явью. Наиболее значимые события для эндокринологии — это выделение гормонов и их синтез, разработка эффективных терапевтических и хирургических методов лечения больных с эндокринными заболеваниями, объяснение патогенетических механизмов на молекулярном, биохимическом и генетическом уровнях.

Древнейшей областью эндокринологии является эндокринологическая андрология. Так, в кодексе Хаммурапи (2000 г. до н.э.) имелся закон о «проведении кастрации в наказание за прелюбодеяние и другие половые преступления». В китайских, индийских, греческих и североафриканских медицинских трактатах также упоминается о кастрации, проводимой у мальчиков в препубертатном периоде с социальными целями (рабы, служители гарема, певчие и др.). Аристотель (400 г. до н.э.) впервые описал анатомию яичек, однако он отрицал их роль в оплодотворении. Изобретение микроскопа позволило в 1667 г. А. Левенгуку обнаружить сперматозоиды в семенной жидкости, которые автор назвал «живчиками» за их способность к хаотическому движению, а через год Р. Грааф описал морфологическое строение семенников. Важнейшим событием в андрологии на ее первом этапе развития стало открытие Р. Келликером процесса сперматогенеза в 1840 г.

Первое клиническое описание сахарного диабета принадлежит К. Цельсу (ок. 10 г. н.э.), а в 20 г. н.э. Аретий впервые предлагает термин «диабет», что в переводе с греческого означает «протекать, проходить сквозь». В «Каноне врачебной науки» выдающегося ученого-энциклопедиста Абу Али Ибн Сины (Авиценны) указано, что основными проявле-

ниями диабета являются сладкая моча и повышение аппетита. Заслуга великого ученого состояла и в том, что он впервые описал осложнения «дегенеративной болезни». Пробуя на вкус мочу больных, страдающих мочеизнурением, известный английский врач Т. Уиллис в 1679 г. также обращает внимание, что она сладкая. Именно он впервые связывает развитие диабета с повышенным уровнем сахара в организме. Однако на эту находку Т. Уиллиса не обратили должного внимания, и только через 100 лет другой английский врач П. Добсон установил, что в моче больных диабетом содержится сахар — глюкоза.

В 1788 г. Т. Коули первый указывает на нарушение функции поджелудочной железы при диабете. Значительным достижением развития диабетологии стала разработка рекомендаций по диетическим ограничениям для лечения заболевания, предложенных А. Бучардатом, К. фон Ноорденом и другими исследователями, начиная с 1850 г.

О существовании надпочечников было известно еще со времен Б. Евстахия, который в 1563 г. дал анатомическое описание этого органа, однако их функциональная роль до середины XIX века оставалась неизвестной. В 1855 г. английский врач Томас Аддисон в монографии «Об общих и местных проявлениях болезни супраренальных капсул» дал подробное клиническое описание заболевания, развившегося в результате разрушения надпочечников, до настоящего времени практически ничем не дополненное. Работа Т. Аддисона положила начало изучению физиологии надпочечников, кортикостероидов и катехоламинов.

Мнения врачей и анатомов о роли щитовидной железы в человеческом организме в средние века были самые разные — от суждения Галена, что этот орган является частью голосового аппарата, и итальянского патолого-анатома Дж. Морганьи о выработке ею особых «смазывающих» веществ, до суждений о ней как о сосудистом барьере, препятствующем избыточному поступлению крови в мозг. Существовало даже мнение, что щитовидная железа, названная так Т. Вартоном в 1656 г., создана Богом для украшения шеи. И хотя известно, что еще древние египетские и китайские врачи назначали больным, страдающим зобом, высушенные морские водоросли и губки, в 1170 г. Роджер из Палермо рекомендовал использовать золу губки *Spongia usta* в качестве средства против зоба, а в 1750 г. П. Руссель применял морскую (йодсодержащую) воду для лечения зоба, однако отчетливая связь между дефицитом йода и развитием зоба была установлена значительно позднее.

В 1810 г. французскому исследователю С. Дэви удалось выделить субстанцию «Х» из обожженных морских водорослей, которую он назвал йодидом. Спустя десять лет швейцарский врач Д. Койндет впервые применил йодид для лечения зоба и получил удивительные результаты: «...опухоли щитовидной железы уменьшались в размере, размягчались и совсем рассасывались». Однако в 1824 г. английский врач У. Гарднер высказал предупреждение о том, что «...йодид — сильное, но коварное лекарство, способное как улучшить самочувствие больных зобом, так и привести к его значительному ухудшению».

В 1835 г. английский исследователь Роберт Грейвс описал три случая «нервной истерики», которая сопровождалась увеличением щитовидной железы (токсическим зобом), сердцебиением и диспепсией. В последующем заболевание в англоязычной литературе стало называться по фамилии автора болезнью Грейвса.

В 1840 г. немецкий врач Карл Базедов опубликовал работу «Экзофтальм в связи с гипертрофией клеток тканей в глазной впадине», предста-

вив классическое описание заболевания, характеризующееся пучеглазием, зобом и сердцебиением, названного экзофтальмической кахексией, но впоследствии это заболевание в немецкоязычной литературе получило название базедовой болезни.

Термин «кретин», происходящий от искаженного французского слова «schretien» (христианин), возник еще в древние времена, когда, не зная истинных причин умственной отсталости, люди называли таких больных «отмеченными Богом». Первым наличие кретинизма при зобе описал Парацельс в 1526 г. В 1850 г. Т. Карлинг наблюдал кретинизм у лиц, лишенных щитовидной железы, а через два года Чатин приводит доказательства зависимости между низким содержанием йода в питьевой воде и зобом, кретинизмом и недостатком йода.

С XIX века начинается новый исторический этап развития эндокринологии — экспериментальный.

В 1775 г. Теофиль Борде высказывает предположение, что «...каждый орган является местом образования специфических веществ, поступающих в кровь, полезных для организма и необходимых для его сохранения». Основатель немецкой физиологической школы И. Мюллер в 1830 г. дает характеристику функции желез, не имеющих выводных протоков, и называет их «сосудистыми узлами», или «кровяными железами», к которым в то время относили селезенку, надпочечники, щитовидную и вилочковую железы.

Термин «внутренняя секреция» был введен физиологом Клодом Бернаром, работы которого имели большое значение для развития эндокринологии. Ученый исследовал гликогенообразовательную функцию печени и механизмы поддержания уровня глюкозы в крови. В 1855 г. в эксперименте в результате укола в дно IV желудочка Клод Бернар вызвал транзиторную гипергликемию и глюкозурию, чем подтвердил регулирующее влияние центральной нервной системы на функцию желез внутренней секреции.

Основоположником учения о железах внутренней секреции называют Адольфа Бертольда. В 1849 г. немецкий физиолог доказал, что при пересадке кастрированному петуху семенников другого петуха в брюшную полость у первого исчезают все признаки кастрации: восстанавливаются голос, половой инстинкт, драчливость. Впервые было экспериментально показано, что половые органы оказывают регулирующее влияние на весь организм в целом. Считается, что 1849 г. — дата рождения эндокринологии, которой в 1999 г. исполнилось 150 лет.

Оценить значение эксперимента Адольфа Бертольда ученые смогли лишь спустя 40 лет, когда в 1889 г. на заседании Парижского биологического общества профессор экспериментальной биологии Чарльз Броун-Секар выступил с сенсационным сообщением об омолаживающем влиянии вытяжки из семенников, которую он назвал «эликсиром молодости». Этот 72-летний профессор вводил самому себе вытяжки из семенных желез животных и установил, что они оказывают на старческий организм «омолаживающее» действие: возникало ощущение необыкновенной бодрости, повышались работоспособность, мышечная сила, потенция. И хотя Ч. Броун-Секару не удалось избавить людей от старости, поскольку омолаживающий эффект оказался кратковременным, а через 2—3 мес старческие недуги даже прогрессировали, ученый получил убедительные доказательства существования органов внутренней секреции. Он предположил, что и другие железы секретируют в кровь вещества, необходимые организму и оказывающие определенное физиологическое действие: «...каждая отдельная клетка организма сецернирует специальные ферменты, которые поступают в кровь и через ее посредство могут воздействовать на все остальные клет-

ки. Между всеми клетками организма создается известная солидарность с помощью внутрисекреторного механизма, существующего наряду с нервной системой». Таким образом, Ч. Броун-Секар первый предположил, что в организме, помимо нервной, существует еще одна регулирующая система. Открытие этого ученого стало поистине революционным, поскольку в то время считалось, что только нервная система является основной и практически единственной системой, осуществляющей регуляцию всех процессов жизнедеятельности. Проведенный эксперимент послужил мощным стимулом для последующих работ по изучению органов внутренней секреции и выделяемых ими в кровь биологически активных веществ, а также по применению органопрепаратов для лечения различных заболеваний.

Во второй половине XIX века успешно развивается клиническая эндокринология, основанная на многочисленных наблюдениях и экспериментах. В 1869 г. Пауль Лангерганс описывает инсулярные клетки поджелудочной железы. В 1874 г. А. Куссмауль впервые описывает одышку при диабетической ацетонемии (дыхание Куссмауля). В своей работе К.П. Улезко-Строганова в 1883 г. приводит сведения по морфологии и физиологии поджелудочной железы и отмечает самостоятельную роль ее эндокринной части. О. Минковски совместно с И. Мерингом в 1889 г. экспериментально доказывают ведущую роль удаления поджелудочной железы в развитии сахарного диабета. Большую роль в изучении сущности сахарного диабета сыграло исследование русского ученого Л. Соболева, который в 1900—1901 гг. описал атрофию паренхимы поджелудочной железы, за исключением островкового аппарата при перевязке вирсунгова протока у животных и предположил, что островки Лангерганса вырабатывают гормон, регулирующий углеводный обмен. Исследование Л. Соболева послужило предпосылкой открытия инсулина в последующие годы, название которому дал Д. де Мейер в 1909 г. (от лат. *insula* — островок).

Большая заслуга в определении роли надпочечников в жизнедеятельности организма принадлежит Ч. Броун-Секару, который в 1858 г. экспериментально доказал, что двустороннее удаление надпочечников у животных быстро приводит к их смерти. В последующие годы ряд исследователей доказали, что жизненно необходимой для организма является кора надпочечников, а не мозговой слой, поскольку при изолированном удалении последнего организм может существовать длительное время без каких-либо серьезных функциональных нарушений. Логическим завершением описанных работ стало использование метода органотерапии для лечения болезни Аддисона, состоящего в назначении больным для приема внутрь сырых надпочечников животных или экстрактов из них.

Во второй половине XIX века продолжается успешное изучение внутренней секреции щитовидной железы. Новые широкие возможности для проведения экспериментов представляет развитие хирургической техники. В 1856 г. швейцарский хирург Шифф впервые осуществляет тиреоидэктомию у собак. Позднее в 1884 г. он приходит к выводу, что жизнь животных с удаленной железой возможно сохранить, если кормить их сырой щитовидной железой. Своим опытом Шифф доказал возможность заместительной органотерапии при тотальной недостаточности пораженной железы.

В 1873 г. У. Галл впервые отметил, что так же, как у детей, кретиноидное состояние может развиваться и у взрослых. Спустя 5 лет У. Орд для болезни Галла предложил термин «микседема», которую он определил как состояние, сопровождающееся отеком и мукоидной дегенерацией соединительной ткани. В 1882 г. Дж. Ревердин описывает возникновение микседемы после проведенной тотальной тиреоидэктомии по поводу болезни

Грейвса, а через год Д. Семон постулирует взаимосвязь посттиреоидэктомического синдрома и микседемы. Последнее утверждение большинство ученых того времени не восприняли всерьез, пока Г. Мюррей в 1891 г. успешно не применил для лечения при обоих состояниях ткань щитовидной железы животных.

Одновременно ведется поиск эффективных методов лечения болезни Грейвса. В 1880 г. Л. Рейн впервые производит операцию по поводу болезни Грейвса, удаляя основную массу железы и оставляя небольшую ее часть. Успех операции подтвердил гипотезу Л. Рейна о том, что данное заболевание развивается при повышении функции щитовидной железы. Его работу продолжил швейцарский хирург Теодор Кохер, известный как основоположник современной асептической брюшной хирургии, впервые предложивший различные эффективные методы борьбы с инфекцией в процессе операций, сконструировавший ряд хирургических инструментов, названных его именем, впервые разработавший оперативные доступы к крупным сосудам. Его огромной заслугой в развитии эндокринологии стали разработка в 1882—1883 гг. и усовершенствование метода субтотальной резекции щитовидной железы. Т. Кохер, проведя подобную операцию, собственноручно спас несколько тысяч человек. Гениальный хирург в 1909 г. стал первым лауреатом Нобелевской премии по медицине в области эндокринологии.

Таким образом, в течение 6 десятилетий происходило постепенное накопление научных сведений об эндокринной функции яичек и яичников, поджелудочной железы, надпочечников и щитовидной железы. В то время ученые еще не догадывались о существовании сложных механизмов центральной регуляции, координирующих работу всех желез внутренней секреции, и о системе их взаимосвязи.

Новый исторический этап развития эндокринологии, начавшийся в конце XIX — начале XX века, ознаменовался гениальными открытиями — выделением в чистом виде продуктов желез внутренней секреции и расшифровкой их химической структуры.

В 1902 г. молодые английские биологи В. Бейлис и Е. Старлинг впервые экспериментально доказали, что секреторный импульс от кишечника к поджелудочной железе передается не через нервную систему, а через кровь. Фактор, обнаруженный в слизистой оболочке тонкой кишки, ученые назвали «секретин». Он вошел в историю естествознания как первый гормон дистантного действия, открытый в живом организме. Термин «гормон» был введен Д. Харди (от греч. *hormao* — побуждать). Наука о железах внутренней секреции была названа эндокринологией (от греч. *endon* — внутри, *krino* — выделять, *logos* — учение). Впервые этот термин применил итальянский ученый Пенде в 1909 г.

После открытия секретина, в первой половине XX века, ученым удалось выделить целый ряд гормонов в кристаллическом виде из многих желез внутренней секреции. С 1895 по 1903 г. ряд исследователей, таких как Д. Оливер, Е. Шефер и Дж. Абель, независимо друг от друга выделили, очистили и идентифицировали адреналин, в 1904 г. Штольс и Г. Дейл осуществили синтез этого гормона, а в 1919 г. Г. Бергер и Г. Дейл синтезировали норадреналин.

Одним из наиболее значительных событий XX века в эндокринологии и в медицине в целом явилось открытие инсулина. Первые попытки выделения инсулина из островков Лангерганса оказались безуспешными, однако именно они позволили ученым предположить, что искомый гормон может иметь белковую природу и быстро разрушаться собственными протеолитическими ферментами поджелудочной железы.

УЧ. В ОБЗ. АНДИКОМ ДАВЛАТ
ТИББЕТ ИНСТИТУТ 17
КУТУБХОНАСИ

Слава первооткрывателя инсулина принадлежит молодому канадскому ученому Фредерику Бантингу. Ф. Бантинг впервые пришла идея попытаться выделить инсулин из поджелудочной железы с перевязанными выводными протоками, что могло бы предохранить гормон от ферментативного расщепления. Своей догадкой Ф. Бантинг поделился с известным канадским ученым, руководителем кафедры физиологии в Торонто Д. Мак-Леодом. Мак-Леод активно поддержал Ф. Бантинга и вместе со своей хорошо оснащенной лабораторией предоставил в его распоряжение помощника — студента 5-го курса Чарлза Беста — талантливого молодого исследователя, владевшего методами определения глюкозы в крови. И уже через год, в августе 1921 г., им удалось получить очищенный экстракт из поджелудочной железы собак, устранявший гипергликемию и глюкозурию у панкреатэктомизированных животных. Исследователи назвали экстракт «айлетином» (от англ. islet — остров). Вскоре исследователи смогли выделить инсулин из поджелудочной железы телят и коров.

Первое введение инсулина больному сахарным диабетом было осуществлено в январе 1923 г. В этом же году канадские физиологи Фредерик Бантинг и Джон Мак-Леод за гениальное открытие были удостоены Нобелевской премии. Ф. Бантинг разделил свою часть премии с Ч. Бестом, а Д. Мак-Леод с другим сотрудником, Джоном Коллипом, разработавшим вместе с Ф. Баннингом и Ч. Бестом наиболее эффективный метод очистки инсулина, заключающийся в использовании алкоголя для отделения экстракта от других сопутствующих белков.

Впервые экстракт из поджелудочной железы коровы был введен 14-летнему мальчику, больному сахарным диабетом. Ребенок прожил еще 13 лет и умер от пневмонии, осложнившейся кетоацидозом. Поджелудочная железа мальчика, удаленная на вскрытии, хранится в анатомическом музее Института им. Ф. Бантинга в Торонто.

Предложенная Дж. Коллипом методика выделения гормона из поджелудочной железы не позволяла получить коммерческие препараты в достаточном количестве. В 1922 г. к изготовлению препарата, получившего в апреле того же года название «инсулин», подключилась американская фармацевтическая фирма «Эли Лилли». Ее сотрудники смогли усовершенствовать технологию получения препаратов инсулина, что позволило значительно расширить его производство.

Начиная с 1923 г. наступила новая эра в истории эндокринологии. Благодаря великому открытию врачам удалось найти лекарственное средство от ранее неизлечимой болезни и спасти жизнь десяткам и сотням миллионов людей. Примечательно, что инсулин был первым гормоном с установленной пептидной природой, первым пептидом с расшифрованной первичной структурой (1955) и первым гормоном, который удалось получить синтетическим путем (1955—1965).

В первой половине XX столетия была проведена еще одна серия исследований, закончившихся так же, как и открытие инсулина, Нобелевской премией и началом новой эры в лечении ревматических и многих других заболеваний с использованием кортикостероидов.

В 1927 г. Ф. Хартман и сотрудники получили первый активный экстракт коры надпочечников, с помощью которого удалось значительно продлить жизнь адреналэктомизированным экспериментальным животным. В 1936 г. швейцарский химик Тадеуш Рейхштейн и американский биохимик Эдвард Кендалл смогли выделить из надпочечников кортизон в чистом виде, в 1937 г. Т. Рейхштейн выделил гидрокортизон и в том же году произвел синтез 11-дезоксиортизона из стигмастерола. В 1946 г. Л. Сарет осу-

ществил частичный синтез кортизона, а в 1952 г. С. Симпсон и Д. Гейт открыли альдостерон.

Еще в 30-е годы молодой американский врач Филипп Хенч обратил внимание на то, что у больных с ревматическими заболеваниями при беременности или желтухе наступало значительное улучшение самочувствия. Ученый предположил, что ремиссия ревматического заболевания может быть вызвана появлением в организме больных какого-то вещества, вероятно, стероидной природы, которое подобно половым гормонам выделяется в большом количестве при беременности. Однако проверить свое предположение Ф. Хенч смог лишь после открытия кортизона Т. Рейхштейном и Э. Кендаллом. Совместно с Э. Кендаллом в сентябре 1948 г. Ф. Хенч впервые применил кортизон для лечения больного с тяжелой формой ревматоидного артрита. Успешный результат лечения превзошел все ожидания ученых: прикованный годами к постели из-за мучительных болей, больной смог самостоятельно встать. За выдающиеся достижения в изучении гормонов коры надпочечников и за открытие широких возможностей кортико-стероидной терапии в 1950 г. Т. Рейхштейну, Э. Кендаллу и Ф. Хенчу была присуждена Нобелевская премия.

После успешной разработки и внедрения в практику метода субтотальной резекции щитовидной железы Т. Кохером интерес ученых к этой железе значительно возрос. Основными направлениями исследований стали работы по выделению тиреоидных гормонов в чистом виде и осуществление их синтеза, а также поиск новых эффективных методов лечения различных заболеваний щитовидной железы.

В 1896 г. А. Бауманн обнаружил присутствие йода в щитовидной железе, а в 1911 г. ученому удалось выделить из железы вещество, которое он назвал дийодтирозином. В 1915 г. американский биохимик Э. Кедалл получил тироксин в чистом виде, а в 1927 г. К. Харрингтон с сотрудниками расшифровал его химическое строение и осуществил его синтез. В 1949 г. Чалмерс и сотрудники открыли физиологическую форму L-тироксина, а в 1952 г. Д. Гросс и Р. Питт-Риверс смогли выделить второй гормон щитовидной железы — трийодтиронин. L-тироксин и трийодтиронин нашли широкое применение в лечении недостаточности функции щитовидной железы (гипотиреоза), а открытие антитиреоидных препаратов Рихтером, Е. Аствудом и Д. Маккензи в 1942 г. позволило внедрить в практику высокоэффективный консервативный метод лечения болезни Грейвса — Базедова.

Изучение эндокринной функции гипофиза и его роли в регуляции деятельности других желез внутренней секреции началось только в XX столетии. Появление множества новых методик, особенно во второй половине нашего века, обусловило необычайно высокие темпы исследований. К середине 60-х годов в эндокринологии развивается новое направление — нейроэндокринология.

Говоря о начальном этапе исследования гипофиза, необходимо отметить, что роль этого образования, располагающегося в полости черепа в ямке турецкого седла, долгое время оставалась загадкой для ученых. Первое клиническое описание акромегалии — заболевания, возникающего у взрослых и характеризующегося аномальным ростом костей скелета, предложил Пьер Мари в 1886 г. Именно он в 1890 г. обратил внимание на взаимосвязь акромегалии и патологического увеличения турецкого седла, выявленное им при патологоанатомическом вскрытии.

Следующее открытие, сыгравшее большую роль в истории нейроэндокринологии, принадлежит Харвею Кушингу, специализировавшемуся на проведении хирургических операций на мозге. В 1909 г. он впервые произ-

вел удаление $\frac{1}{3}$ передней доли гипофиза у больного, страдавшего акромегалией. Спустя некоторое время самочувствие пациента значительно улучшилось, исчезли основные симптомы заболевания. В письме к отцу Х. Кушинг отметил: «...похоже, что гипофиз является очень важной железой...». За успешно проведенной операцией у человека последовала целая серия экспериментальных исследований на гипофизэктомизированных собаках. В 1910 г. совместно с физиологом Джоном Хоуменсом Кушинг пришел к выводу, что при тотальной гипофизэктомии у некоторых собак возникал целый комплекс симптомов, который ученые назвали «гипофизарная кахексия», и вскоре после операции эти животные умирали. Наиболее молодые собаки, выжившие после операции, вначале не отличались от здоровых животных, однако у них наблюдались выраженное отставание в росте, уменьшение двигательной активности, а через несколько месяцев также отмечалось развитие кахексии, снижалась температура, падало артериальное давление, и в конце концов наступала смерть. Спустя 2 года Б. Ашнер впервые описывает влияние гипофизэктомии на надпочечники, щитовидную и половые железы у собак, а в 1914 г. Моррис Симмондс описывает гипопитуитаризм у человека.

В 20-е годы интерес ученых к таинственной эндокринной железе значительно возрос. В 1921 г. Х. Ивенс и Д. Лонг воспроизводят гигантизм у крыс путем инъекций им грубых экстрактов гипофиза, чем подтверждают причинно-следственную связь между неадекватной функцией гипофиза и развитием заболевания. Интересный феномен открывает Бернардо Хуссей: в 1924 г. он обнаруживает благоприятное влияние гипофизэктомии на сахарный диабет, вызванный панкреатэктомией. За открытие роли передней доли гипофиза в обмене глюкозы в 1947 г. Б. Хуссей стал лауреатом Нобелевской премии.

В 1924 и 1930 гг. наш соотечественник Н.М. Иценко, в 1928 г. У. Броун и в 1929 г. Х. Кушинг под различными названиями («диабет бородатых женщин», «надпочечно-половой синдром», «плюригландулярный синдром») описывают клиническую картину заболевания, которое в нашей стране стало называться болезнью Иценко—Кушинга. Однако мировое признание по праву принадлежит Х. Кушингу: именно он в 1929 г. впервые установил, что причиной возникновения эндогенного гиперкортицизма является базофильная аденома гипофиза (питуитарный базофилизм).

В то время как одни ученые занимались изучением функциональной роли передней доли гипофиза, другие исследовали его заднюю долю.

Впервые клиническое различие между несахарным и сахарным диабетом было установлено В. Калленом в 1769 г. Спустя 125 лет Г. Оливер и Е. Шэффер обнаружили прессорный эффект экстрактов гипофиза. В 1897 г. В. Хоуэлл установил локализацию прессорного вещества в задней доле гипофиза, а в 1901 г. Р. Магнус и Е. Шэффер открыли антидиуретическое действие экстракта гипофиза. Через 5 лет Г. Дейл выявил влияние экстракта задней доли гипофиза на матку, а в 1910 г. Отт и Скотт — его влияние на молочные железы. Фон ден Вельден впервые предложил лечить несахарный диабет введением экстракта задней доли гипофиза.

Разделение окситоцина и вазопрессина (антидиуретического гормона) Каммом в 1928 г., выделение окситоцина в чистом виде Ливермором и В. Дю Виньо в 1949 г. и, наконец, расшифровка химической структуры и синтез гормонов задней доли гипофиза, успешно осуществленный В. Дю Виньо в 1953 г., стали предпосылкой для получения синтетических препаратов вазопрессина и окситоцина, нашедших широкое применение в клинической практике. За открытие искусственного синтеза гормонов ней-

рогипофиза американский биохимик Винсент Дю Виньо в 1955 г. был удостоен Нобелевской премии.

Параллельно с открытием двух основных гормонов нейрогипофиза в 30-х годах продолжают многочисленные эксперименты, направленные на выделение и идентификацию аденогипофизарных гормонов.

В 1930 г. Джордж Корнер впервые указывает, что введение экстракта гипофиза овцы девственным кроликам вызывает у них лактацию, а через год Шритцер и Грютер выделяют гормон пролактин.

В 1927 г. Филипп Смит и Гарри Феволд осуществляют выделение и неполное разделение двух гонадотропных гормонов, один из которых стимулирует рост фолликулов в яичниках (ФСГ), а другой способствует росту и созреванию желтого тела (ЛГ). Через 7 лет, в 1934 г., Герберт Эванс и его коллеги из гипофиза крыс мужского пола выделяют экстракт, избирательно стимулирующий рост герминативного эпителия яичек и не действующий на семявыносящие протоки.

В 1935 г. Джеймс Коллип и Эвелин Андерсон открывают тиреотропный гормон гипофиза.

Подводя итог этому этапу исследований в 1935 г., Филипп Смит отметил, что гипофиз, представленный маленькой железой массой 0,5 г, секретует не менее шести, а возможно, и более гормонов, управляющих другими эндокринными железами.

В 1942 г. К. Ли и Г. Сайерс выделяют АКТГ из ткани гипофиза, в 1954 г. Белл расшифровывает аминокислотную последовательность АКТГ, а в 1961 г. К. Хофманн впервые производит его синтез.

На протяжении нескольких десятилетий существовало мнение, что передняя доля гипофиза — это относительно автономный орган, поскольку неоднократные попытки продемонстрировать нервные связи между мозгом и аденогипофизом оказывались безуспешными. В 1928 г. Е. Шарпер впервые указал на существование феномена нейросекреции, утверждая, что в области гипоталамуса происходит трансформация нервных импульсов. Однако оставался непонятным сам механизм гипоталамо-гипофизарной взаимосвязи. Авторами открытия системы воротных сосудов гипофиза, начинающихся в срединном возвышении гипоталамуса и отводящих от него кровь в синусоиды аденогипофиза, стали Г. Попа и Вислоцки. Обнаружение этих сосудов в 1930—1933 гг. легло в основу разработки современной теории о гипоталамо-гипофизарной регуляции.

С каждым годом эндокринология все глубже вторгалась в различные медико-биологические дисциплины, принципиально изменяя не только методические подходы к исследованиям, но и сущность многих господствующих в то время взглядов на физиологические процессы. Выделение гормонов в чистом виде — адреналина и норадреналина — способствовало открытию медиаторного механизма передачи нервного импульса от одной клетки к другой и с нервного окончания на эффекторный (рабочий) орган, которое совершил австралийский фармаколог Отто Леви в 1921 г. Ученый сумел идентифицировать химическое вещество ацетилхолин, выделяющееся в синапс, с которым конкурентно взаимодействовал гормон адреналин. За свое фундаментальное открытие, объясняющее формирование процессов возбуждения и торможения в нервной системе, в 1936 г. Отто Леви получил Нобелевскую премию.

В 1929—1932 гг. Кеннон сформулировал понятие «гомеостаз», показав, что единство и постоянство внутренней среды организма поддерживается сложными механизмами, в которых важная роль принадлежит симпатoadреналовой системе.

В 1936 г. Ганс Селье представил характеристику стереотипных ответных реакций организма на воздействия самой различной природы и сформулировал концепцию о генерализованном адаптационном синдроме — стрессе, в развитии которого важная роль принадлежит надпочечникам. Г. Селье вместе с сотрудниками выяснил, что в основе возникновения адаптации организма к постоянно меняющимся условиям внешней и внутренней среды лежат единые физиологические нейроэндокринные механизмы: стрессорное воздействие стимулирует выработку гипоталамического фактора, способствующего высвобождению АКТГ в гипофизе, который в свою очередь стимулирует секрецию кортикостероидных гормонов клетками коры надпочечников. Эти клетки гипертрофируются и становятся значительно более функционально активными. Длительная гиперпродукция кортикостероидов приводит к резкому уменьшению тимуса и лимфатических узлов и провоцирует развитие острых язв желудка и кишечника. Открытие Г. Селье оказало огромное влияние на развитие современной биологии и медицины. Установленная им взаимосвязь гипофиза (АКТГ) и надпочечников (кортикостероиды) легла в основу дальнейших исследований роли эндокринной системы в патогенезе стресса, что во второй половине XX века привело к открытию новых биологически активных веществ — эндорфинов и энкефалинов.

Следующим знаменательным событием в истории эндокринологии стало открытие теории, объяснившей сложные механизмы регуляции функции желез внутренней секреции по типу отрицательной обратной связи. На примере взаимного влияния тропных гормонов гипофиза (ТТГ и гонадотропинов), гормонов щитовидной железы и половых желез Н. Винер (1938), наш соотечественник М.М. Завадовский (1941) и Роберт Хоскинс (1949) разработали принцип «плюс-минус взаимодействия», согласно которому снижение уровня периферических гормонов ведет к стимуляции секреции тропных гормонов гипофиза, и наоборот.

В 30—50-х годах XX века происходит значительный прогресс в области репродуктивной эндокринологии. В 1927 г. С. Айшгейм и Б. Цондек обнаружили хорионический гонадотропин в моче жеребых кобыл. С 1919 по 1930 г. в трех разных лабораториях были выделены кристаллические эстрогены Э. Дойси, А. Бутенандтом и Г. Маррианом. В 1932 г. Г. Марриан и А. Бутенандт расшифровывают химическую структуру эстрадиола и эстрона, и в этом же году А. Бутенандт идентифицировал и смог получить прогестерон. В 1935 г. Э. Дойси выделил 17 β -эстрадиол, а в 1936 г. К. Доддс получил первые синтетические эстрогены. В 1939 г. немецкий биохимик Адольф Бутенандт за установление химической структуры и путей синтеза половых гормонов — эстрадиола, эстрона, прогестерона, андростерона и тестостерона был удостоен Нобелевской премии. Ученый обнаружил, что активным центром всех половых гормонов является стерановое ядро, объединяющее эти вещества по физико-химическим и биологическим свойствам с другими физиологически активными соединениями — витаминами, желчными кислотами, алкалоидами. Это открытие стало большим достижением в области эндокринной гинекологии, позволившим в дальнейшем разработать методы искусственного получения лекарственных препаратов — аналогов половых гормонов.

Гормональные стероидные препараты нашли широкое применение в гинекологической и эндокринологической практике. Одним из наиболее актуальных вопросов их использования стала разработка метода гормональной контрацепции. Еще в 1921 г. физиолог Габерлэнд экспериментально доказал возможность временного торможения овуляции. В 1944 г. Бикенбах и Павликович смогли вызвать ановуляторный цикл у женщин парентераль-

ным введением прогестерона. Однако только после получения синтетических гестагенов, пригодных для перорального введения, первым из которых был норэтинодрел, американский биолог Григорий Пинкус и его сотрудники смогли изучить возможности этого метода на практике. Вскоре было показано, что даже более низкие, чем используемые вначале, дозы гестагенов обеспечивают контрацептивное действие, а добавление очень малых доз эстрогенов существенно улучшает контроль менструального цикла.

В 60-х годах в области нейроэндокринологии велись интенсивные исследования по влиянию экстрактов из гипоталамуса и срединного возвышения на секрецию гипофизом аденокортикотропного гормона, гормона роста и тиреотропного гормона. Все эти исследования, несмотря на то, что ни один гипоталамический гормон еще не был получен в чистом виде, убедительно продемонстрировали регуляторную роль гипоталамических центров в отношении тропных функций аденогипофиза.

В 1977 г. молодой американке Розалин Ялоу, которая вместе со своим учителем, известным американским радиохимиком Соломоном Берсоном, разработала радиоиммунологический метод определения пептидных гормонов, была присуждена Нобелевская премия. Внедрение этого метода в научных и практических целях открыло широкие возможности изучения гормонального метаболизма. В связи с тем что С. Берсона умер в 1970 г., Р. Ялоу получила премию одна.

Успехи аналитической химии пептидных соединений, разработка радиоиммунологических методов определения гормонов, развитие техники культивирования клеток, в том числе и аденогипофизарных, предопределили революционный скачок в 60—70-х годах в исследованиях гипоталамической регуляции функций эндокринной системы. За короткий период времени было выделено, очищено, химически охарактеризовано и синтезировано несколько гипоталамических гормонов. Основная заслуга в этих исследованиях принадлежала двум группам американских ученых, которые возглавляли будущие Нобелевские лауреаты Эндрю Шелли и Роже Гуиллемин, в 1955 г. обнаружившим в гипоталамусе вещество, стимулирующее секрецию АКТГ, впоследствии названное кортикотропин-рилизинг-фактором. К настоящему времени выделено 10 гипоталамических нейрогормонов — 7 стимуляторов (либерины) и 3 ингибитора (статины), осуществляющих регуляцию секреции аденогипофизарных гормонов. Доказана роль опиоидов и биогенных аминов в регуляции секреции нейрогормонов и гипофизарных гормонов. Многие достижения в области экспериментальной нейроэндокринологии легли в основу методов диагностики и лечения эндокринных заболеваний. В клинической практике используются рилизинг-факторы тиреотропного гормона, ЛГ-рилизинг-гормон, ГР-рилизинг-гормон, кортиколиберин. Для лечения больных с заболеваниями гипоталамо-гипофизарной системы применяют лекарственные средства, замещающие недостающую функцию гипофиза или блокирующие его повышенную активность.

В 1971 г. американскому биохимику Эрлу Сайзерленду удалось выяснить механизм взаимодействия пептидных гормонов, аминов и нейромедиаторов с клетками-мишенями. Ученый открыл неизвестное ранее соединение — циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), который он назвал вторым посредником. Первым посредником Э. Сайзерленд считал сам гормон, вызывающий внутриклеточный синтез второго посредника, опосредующего биологический эффект первого. В клеточной мембране Э. Сайзерленд со своими сотрудниками обнаружил специфический фермент — аденилатциклазу, которая активирует синтез цАМФ при гормон-рецепторном взаимодействии. За свое открытие в 1971 г. ученый был удостоен Нобелевской премии.

В течение нескольких последующих лет цАМФ рассматривался как единственный второй посредник. Х. Расмуссен был одним из первых исследователей, предположивших, что для некоторых гормонов роль настоящего второго посредника выполняют ионы кальция. Параллельно Р. Мичел и другие авторы доказали роль фосфолипидов как предшественников двух вторых посредников, участвующих в механизмах действия гормонов и нейромедиаторов. Таким образом, в 70-е годы были выделены три типа вторых посредников (циклические нуклеотиды: цАМФ и цГМФ, ионы кальция и метаболиты фосфатидилинозитола), находящихся в очень сложном взаимодействии.

С каждым годом увеличивается список гормонов. Если раньше считалось, что их выработка происходит только в специальных эндокринных железах, то после открытия А. Пирсом в 1968 г. АПУД-системы (APUD — amine precursor uptake and decarboxylation), локализованной в различных органах, клетки которой синтезируют разнообразные гормоны и биогенные амины (гастрин, секретин, соматостатин, холецистокинин, глюкагон, энкефалины и эндорфины, катехоламины, вазоактивный интестинальный пептид и многие другие), стало очевидно, что эндокринная функция присуща большинству органов. Наиболее активным в этом отношении оказался желудочно-кишечный тракт, в котором синтезируется более 20 различных гормонов.

В 1982 г. Суне Бергстрем, Бенгт Самуэльссон и Джон Вейн стали лауреатами Нобелевской премии за исследования, посвященные простагландинам. А история познания этих биологически активных веществ, относящихся к АПУД-системе, началась в 1930—1931 гг., когда Курцрог и Лейб впервые указали на стимулирующее действие семенной жидкости на миометрий женщины. В 1933—1935 гг. шведские биохимики Голдблат и Эйлер независимо друг от друга экстрагировали вазоактивный липид из семенной жидкости мужчин. Эйлер назвал этот гормон простагландином, полагая, что он образуется только в предстательной железе, и разработал эффективный метод очистки этого вещества от других биологически активных субстанций. Его последователем стал С. Бергстрем, который вместе с сотрудниками в 1960—1962 гг. сумел получить простагландины в кристаллическом виде, выяснил первичную структуру большинства из них и провел клинические испытания, показавшие, что даже в минимальных количествах, составляющих миллионные доли грамма, эти вещества оказывали сильное многоплановое воздействие на большинство органов человеческого организма.

В 1969 г. простагландины были впервые применены для стимуляции родовой деятельности. Большое клиническое значение имели работы Джона Вейна, который в 1971 г. показал, что в основе механизма действия ацетилсалициловой кислоты (аспирина) и других нестероидных противовоспалительных препаратов лежит торможение синтеза простагландинов. Д. Вейну и его сотрудникам также удалось открыть простациклины в 1976 г. Годом раньше рабочая группа ученых, возглавляемая Б. Самуэльссоном, дала характеристику тромбоксана, а в 1979 г. описала синтез лейкотриенов в лейкоцитах и создала их номенклатуру.

В настоящее время эндокринология приобрела общеприкладное и общемедицинское значение. С ее развитием в значительной мере обеспечивается прогресс многих кардинальных направлений медицины. Существенный прогресс в области эндокринологии за последние 50 лет дает основание полагать, что и дальнейшее развитие этой относительно молодой науки будет сопровождаться новыми открытиями, которые помогут объяснить сложные вопросы патогенеза многих заболеваний и разработать новые подходы к их профилактике и лечению.

1.1. Общие понятия об эндокринной системе и принципах ее организации

В первоначальной трактовке под термином «эндокринология» подразумевалась область медицины, изучающая деятельность желез внутренней секреции в норме и при патологии. Понятие «эндокринная система» было идентично понятию «система желез внутренней секреции», включая в себя в традиционном толковании гипофиз, эпифиз, щитовидную и околощитовидные железы, вилочковую железу (тимус), корковое и мозговое вещество надпочечников, гонады, а также островковый аппарат поджелудочной железы.

В дальнейшем были получены данные о продукции веществ гормональной природы в других органах, помимо «классических» желез внутренней секреции. Эндокринной функцией обладают почки (ренин, эритропоэтин), сердце (предсердный натрийуретический фактор), гормонпродуцирующие клетки желудочно-кишечного тракта (секретин, гастрин, холецистокинин и др.), жировая ткань (лептин). Такие гормоны, как ангиотензин II, III, образуются непосредственно в крови.

Ключевым понятием в эндокринологии является термин «гормон». Классическая характеристика гормона предусматривает: 1) наличие специализированной железы, продуцирующей данный гормон (эндокринная железа), 2) дистантность его влияния, т.е. транспортировку кровью, 3) способность оказывать специфическое действие в тканях-мишенях при незначительной концентрации в крови.

В настоящее время незыблемой остается только третья характеристика гормона: в многочисленных исследованиях установлено, что физиологическая концентрация гормона в крови составляет от 10^{-6} до 10^{-12} моль/л. Первые же характеристики подверглись пересмотру и трактуются теперь значительно шире.

Как уже указывалось, гормоны могут синтезироваться не только в соответствующей эндокринной железе.

Дистантность действия гормонов, как еще одно из характерных их свойств, также пересматривается в настоящее время. Обязательное участие кровотока для передачи гормональной информации клеткам-мишеням соблюдается, например, при транспорте гипоталамических гормонов в переднюю долю гипофиза. Однако расстояние между этими двумя образованиями настолько мало, а пребывание рилизинг-гормонов в крови воротной вены гипофиза настолько коротко, что дистантность действия в этом случае носит чисто условный характер. Еще более показательным является использование внутриорганной капиллярной системы для обмена гормональными сигналами между клетками эндокринной железы различного назначения. Такого рода взаимодействие показано между α -, β - и γ -клетками панкреатических островков (островки Лангерганса) поджелудочной железы, различными клетками аденогипофиза, клетками коркового и мозгового слоев надпочечников.

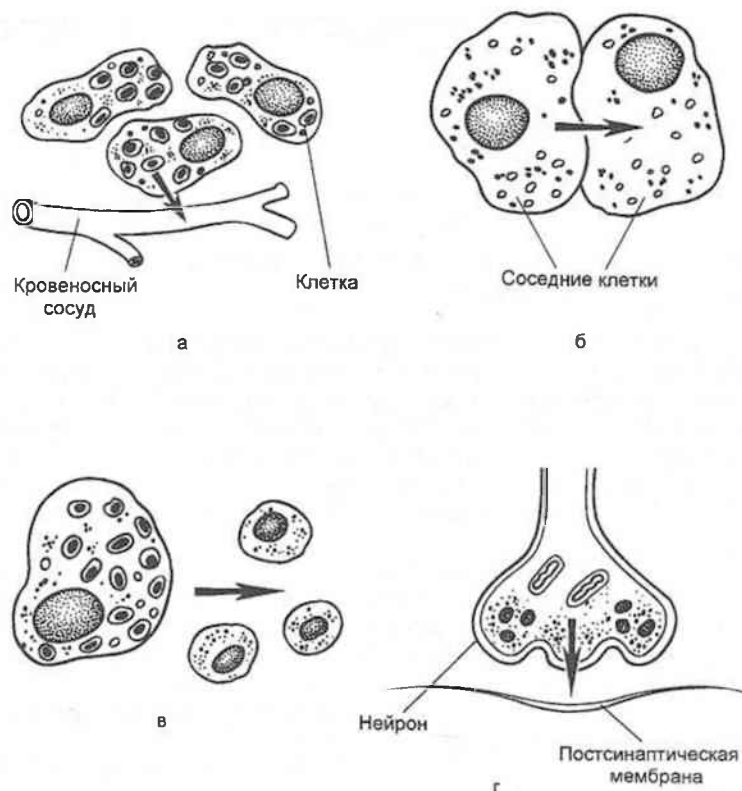


Рис. 1.1. Типы межклеточных взаимодействий посредством химических медиаторов (стрелкой указано направление воздействия медиатора).

а — собственно гормональный; б — изокринный; в — паракринный; г — нейрокринный.

В настоящее время термином «гормон» обозначают химические вещества различной природы, секретируемые железами внутренней секреции или другими тканями в кровеносные или лимфатические сосуды и оказывающие различное действие на органы-мишени. Соответственно удаленности органов-мишеней от места секреции гормона различают:

- **собственно гормональное** действие, т.е. действие на значительном удалении от места образования;
- **изокринное** (местное) действие через тканевую жидкость на соседнюю клетку, или **паракринное** — на ряд соседних клеток;
- **нейрокринное** действие — действие нейромодулятора или нейротрансмиттера;
- **аутокринное** действие — действие высвобождающегося из клетки гормона на ту же клетку (рис. 1.1).

С помощью выделения многочисленных гормонов эндокринная система вместе с нервной обеспечивает существование организма как целостной структуры, координируя деятельность других органов и систем. Рассмотрим их соотношение на классическом примере. Если бы не было эндокринной системы, то весь организм-«цех» представлял бы собой бесконечно запу-

танную цепь «проводов» — нервных волокон, при этом очень часто по множеству проводов необходимо было бы отдавать одну-единственную команду, которую можно передать многим клеткам с помощью одного гормонального сигнала — в виде одной «команды», переданной «по радио».

Все многообразие основных функций гормонов сводится к четырем основным: рост, репродукция и развитие организма, поддержание гомеостаза, энергетический обмен.

С самых ранних этапов развития многоклеточных организмов информация передавалась двумя путями — химическим и электроимпульсным. В процессе филогенеза оба пути превращались в самостоятельные и автономные регуляторные системы — гуморальную (эндокринную) и нервную. На определенном этапе развития произошло объединение этих систем в единую нейроэндокринную систему. Объединяющим и координирующим центром единой нейроэндокринной системы стала область промежуточного мозга — **гипоталамус**, имеющий признаки обеих систем. Будучи морфологически нервным образованием, гипоталамус обладает также секреторными свойствами, характерными для органов эндокринной системы. Вместе с гипофизом гипоталамус образует единый структурно-функциональный комплекс, контролирующий многие регуляторные механизмы в организме.

В начале XX века впервые было расшифровано химическое строение гормонов. Вначале была выяснена структура катехоламинов, затем стероидных половых гормонов и кортикостероидов. В 50-х годах нашего столетия наступила эпоха изучения гормонов пептидной и белковой природы. Раньше всего была выяснена аминокислотная последовательность гормонов задней доли гипофиза — окситоцина и вазопрессина, имеющих относительно короткую аминокислотную цепь, а затем структура инсулина.

Разнообразие структуры и функций гормонов, локализации объектов, их продуцирующих, способов их доставки к целевым клеткам делает затруднительным создание единой классификации гормонов.

Классификация гормонов в зависимости от химической структуры

- **Стероиды** — эстрадиол, эстриол, прогестерон, тестостерон, дигидротестостерон, кортизол, дегидроэпиандростерон, альдостерон, метаболиты витамина D и др.
- **Дериваты аминокислот** — адреналин, норадреналин, гистамин, ацетилхолин, дофамин, γ -аминомасляная кислота, серотонин, мелатонин, ацетилсеротонин и др. В этой группе особо выделяют йодтиронины: тироксин и трийодтиронин — гормоны щитовидной железы
- **Дериваты жирных кислот** — простагландины, тромбоксаны, лейкотриены, простаглицлин; все они являются продуктами метаболизма арахидоновой кислоты; их можно квалифицировать как тканевые гормоны
- **Пептиды** — гипоталамические либерины и статины, окситоцин, вазопрессин, панкреатический полипептид, АКТГ, β -эндорфин, энкефалины, ангиотензин II и другие соединения
- **Белки** — гормон роста, пролактин, плацентарный лактоген, инсулин, паратиреоидный гормон и др. В этой группе особо выделяют гликопротеины — белковые гормоны, имеющие в своей структуре углеводный фрагмент — фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), тиреотропный гормон (ТТГ), хорионический гонадотропин (ХГ). Все эти гормоны состоят из двух субъединиц — α и β , причем α -субъединица всех гормонов одинакова

Другой принцип классификации — системно-анатомический — основан на группировке гормонов с учетом желез внутренней секреции, где происходит их синтез.

По принципу регуляции секреции эндокринные железы делятся на гипофиззависимые (щитовидная железа, кора надпочечников, гонады) и гипофиз-независимые (паращитовидные железы, панкреатические островки, мозговое вещество надпочечников и др.). Гипофиззависимые железы и секретируемые ими гормоны традиционно группируются в 3 относительно автономные системы, точнее подсистемы, или оси: гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников, гипоталамус—гипофиз—щитовидная железа и гипоталамус—гипофиз—половые железы. В то же время другие гормоны гипофиза (пролактин, гормон роста, β -липотропин) не имеют представительства на периферии в виде зависимых от них эндокринных желез. Под влиянием гормона роста в печени и других органах синтезируются инсулиноподобные факторы роста (ИФР, соматомедины), которые оказывают мощное влияние на обмен веществ.

Удобным способом классификации гормонов является группировка их по функциям. В эндокринологии давно пользуются такими терминами, как, например, анаболические и катаболические гормоны, противопоставляемые по характеру регуляции белкового обмена. Существует группа гормонов, регулирующая углеводный обмен (инсулин, глюкагон); гормоны, поддерживающие водно-электролитный баланс (вазопрессин, альдостерон, ангиотензин, предсердный натрийуретический фактор); группа гормонов, осуществляющая нормальную функцию половой системы (гонадолиберин, ЛГ, ФСГ, пролактин, эстрогены, прогестерон, тестостерон, дигидротестостерон), регулирующие продукцию и секрецию молока молочными железами (пролактин, окситоцин и др.) и т.д.

1.2. Биосинтез гормонов

В соответствии с разнообразной химической структурой синтез различных гормонов осуществляется по-разному. *Белковые и пептидные гормоны*, как и другие белки, синтезируются на рибосомах путем трансляции соответствующей матричной РНК. Как правило, первичная аминокислотная цепь значительно длиннее окончательной цепи будущего гормона и содержит ряд последовательностей аминокислот, которые отщепляются по мере преобразования первичного транскрипта. Данный процесс, получивший название «посттрансляционная модификация (процессинг)», существует во множестве вариантов. В большинстве случаев специфические эндопептидазы отщепляют с N-конца полипептида (препрогормона) аминокислотную последовательность, что облегчает ему проникновение в цистерны эндоплазматической сети из цитозоля или из сети в везикулы комплекса Гольджи. Образовавшийся в результате этого прогормон подвергается частичному гликозилированию, переаминированию и т.п. или образует надмолекулярные структуры с накопительными белками. Так, например, окситоцин и вазопрессин депонируются в секреторных тельцах Герринга в виде комплекса с белком нейрофизином. В ряде случаев происходит отщепление олигопептида с N- или C-конца полипептида: соматостатин — с карбоксильного конца молекулы, панкреатический полипептид — с аминоконца. Глюкагон образуется путем отщепления олигопептидов с обоих концов.

Гормоны, состоящие из 2 и более различных субъединиц, например ЛГ, ФСГ, инсулин, исходно синтезируются в виде одного полипептида, который в ходе процессинга «разрезается» на несколько субъединиц.

Образующиеся в ходе посттрансляционного процессинга пептидные фрагменты, как правило, подвергаются полному протеолизу. В некоторых случаях гиперпродукция предшественников гормонов приобретает клиническое значение. Так, например, молекула проопиомеланокортина является предшественником АКТГ, β -эндорфина, β -энкефалина, β -липотропина, α -меланоцитостимулирующего гормона (α -МСГ). При аддисоновой болезни избыточная продукция АКТГ сопровождается высвобождением в кровеносное русло α -МСГ, что приводит к значительной стимуляции меланоцитов и развитию меланодермии. Исключением из общего правила биосинтеза пептидных гормонов является биосинтез таких релизинг-факторов в клетках гипоталамуса, как тиреотропин-релизинг-гормона и гонадотропин-релизинг-гормона. Синтез этих олигопептидов происходит не в полисомах на матрице мРНК, а в растворимой части цитозоля под влиянием специфической для каждого релизинг-гормона синтетазных ферментных систем.

Стероидные гормоны синтезируются из холестерина, как циркулирующего в крови, так и синтезируемого *de novo* в клетках эндокринных желез. В дальнейшем холестерин подвергается серии превращений, совершая строго запрограммированные перемещения в цитоплазме и митохондриях клеток коры надпочечника, яичек и яичников, теряя короткую цепь и гидроксигруппу в различных положениях стеранового скелета. В результате образуются соединения пяти классов: глюкокортикоиды, минералокортикоиды, эстрогены, прогестины и андрогены.

Катехоламины являются производными аминокислоты фенилаланина и продуцируются клетками мозгового слоя надпочечников (адреналин, дофамин), а также в головном мозге (*substantia nigra*) и в нервных окончаниях симпатических волокон (норадреналин, дофамин). Биосинтез катехоламинов происходит в специфических хромаффинных гранулах, которые содержат комплексы гидроксигирующих и декарбоксилирующих ферментов и НАДФ. Цепь превращений включает превращение фенилаланина или тирозина в диоксифенилаланин (ДОФА), а затем ДОФА в дофамин и далее в норадреналин и адреналин.

Йодтиронины (тироксин, трийодтиронин) образуются в щитовидной железе путем отщепления от тиреоглобулина, накапливающегося в фолликулах этого органа. Источником гормонов щитовидной железы является аминокислота тирозин, входящая в состав тиреоглобулина, которая йодируется в 3-м и 5-м положениях. Заключительным этапом синтеза тирокина и трийодтиронина является конденсация двух йодированных молекул тирозина (в 1-м случае двух молекул 3,5-дийодтирозина, во втором — молекулы 3,5-дийодтирозина и 3-монойодтирозина).

Описаны и хорошо известны синдромы, обусловленные эктопической продукцией гормонов. Наиболее часто встречается эктопированная продукция АКТГ злокачественными опухолями (мелкоклеточным раком легкого). В данном случае в атипичных клетках происходит экспрессия гена истинного или дефектного гормона, гиперсекреция которого приводит к развитию соответствующего симптомокомплекса.

1.3. Секреция гормонов

Процессы секреции гормонов тесно сопряжены с процессами их биосинтеза. Степень их сопряженности зависит от химической природы гормона и особенностей механизмов его секреции. Секреторные механизмы можно разделить на три типа в зависимости от их особенностей:

- освобождение гормонов из клеточных секреторных гранул (секреция белково-пептидных гормонов и катехоламинов);
- освобождение гормонов из белково-связанной формы (секреция тиреоидных гормонов);
- относительно свободная диффузия гормонов через клеточные мембраны (стероидные гормоны).

Основным способом секреции белково-пептидных гормонов и катехоламинов является экзоцитоз. Наряду с этим возможна секреция путем диффузии синтезирующихся молекул гормона по градиенту концентрации в плазму крови. В последнем случае процессы секреции, как правило, соответствуют скорости биосинтеза гормона и интенсивность секреции в большей мере определяется скоростью кровотока в железе.

Запасы гормонов в клетках различных эндокринных желез широко варьируют. Так, гранулы в панкреатических β -клетках содержат количество инсулина, которого достаточно для обеспечения 3—6-часовой секреции. Большие запасы тироксина в фолликулах щитовидной железы обеспечивают поддержание состояния эутиреоза даже в условиях длительного (до 3 мес) прекращения поступления йода в организм.

В некоторых железах, например секретирующих стероидные гормоны, депонируется не сам гормон, а его предшественник — холестерин, который под влиянием внутриклеточных ферментных систем способен быстро превращаться в соответствующий гормон и поступать в кровь.

Процессы синтеза и секреции присущи самим клеткам эндокринной железы. Регуляторы лишь изменяют интенсивность секреторного процесса. Так, в условиях культивирования *in vitro* клетки продолжают длительное время выделять в среду продукты своей жизнедеятельности — гормоны. Это так называемая базальная секреция.

В физиологических условиях базальная секреция в полном смысле этого слова — явление чрезвычайно редкое, если вообще существующее. Гормоны выбрасываются в кровь не непрерывно, а отдельными импульсами. Пики секреции связаны с постоянно меняющимися факторами внешней и внутренней среды. Импульсная секреция характерна для гипоталамических нейрогормонов, что определяет дискретность поступления в кровь гормонов гипофиза и периферических желез. Помимо этих кратковременных изменений скорости секреции, существуют более длительные циклы секреторной активности. Отмечены суточные колебания секреции некоторых гормонов, обусловленные состояниями сна и бодрствования. Особый ритм секреции некоторых гормонов связан с менструальным циклом, а также с периодами беременности и лактации. Сложная перестройка ритмической деятельности эндокринных желез происходит в онтогенезе, существенно отличаясь в перинатальном, пубертатном, репродуктивном возрасте и в периоде старения.

Нарушение любого звена сложной системы нейроэндокринной регуляции, сопровождающееся нарушением частоты или амплитуды секреции того или иного гормона, может послужить причиной развития эндокринного заболевания. Все это заставляет воспринимать термин «базальная секреция» как некий диапазон концентраций данного гормона в условиях относительного физиологического покоя.

Секретируемые эндокринными железами гормоны попадают во внутреннюю среду организма — кровь, лимфу, межклеточную жидкость. Транспортные формы гормонов различны в зависимости от того, является ли гормон гидрофильным или нет. В первом случае не требуется никаких спе-

циальных «спутников». Во втором транспортировка гормона осуществляется специфическими транспортными системами: как специализированными протеинами — транскортином (для кортизола), секс-стероидсвязывающим глобулином (для эстрогенов, андрогенов и гестагенов), так и универсальными транспортными молекулами — альбуминами и преальбуминами. Кроме связанных фракций, в крови постоянно присутствует свободный гормон. Фракция свободного гормона составляет не более 10 % от его общего содержания в крови, однако преимущественно свободные гормоны обладают способностью связываться с белками-рецепторами в клетках, а также подвергаться дальнейшим метаболическим превращениям.

Все три фракции гормона в крови — комплексы со специфическим связывающим белком альбумином (преальбумином), а также фракция свободного гормона — находятся в состоянии динамического равновесия. В физиологических условиях эта транспортная система функционирует по принципу обратной связи. Если увеличивается поступление гормона в ткани и его свободная фракция уменьшается, происходит ускоренная диссоциация лабильного комплекса гормон—альбумин и уровень свободного гормона в крови восстанавливается. Увеличение в силу каких-либо причин количества специфического связывающего белка приводит к снижению связанного с альбумином гормона и концентрации свободного гормона. Результатом будет ускоренная секреция соответствующего гормона эндокринной железой, что нормализует количественные показатели всех фракций гормона.

Таким образом, комплексообразование с белками обеспечивает не только транспортировку гидрофобных гормонов во внутренней среде, но и их депонирование в крови.

Пока гормоны связаны с белками плазмы, они не проявляют своего биологического действия. Посредством этого поддерживается низкий физиологический уровень свободного гормона в крови: комплексообразователи предотвращают возможность «гормональной интоксикации», которая, например, наблюдается при гиперкортицизме и тиреотоксикозе. Особенно ярко роль специфического связывания гормонов проявляется при беременности, когда секреция гормонов в организме матери резко возрастает. Показано, что в этот период концентрация специфических связывающих глобулинов повышается в 3—5 раз. Таким образом поддерживается оптимальный гормональный баланс в системе мать — плод и предотвращается «гормональная интоксикация» организмов матери и плода.

В конечном счете комплексообразование гормона с белками крови можно рассматривать как один из механизмов коррекции, дозированной гормонального воздействия, своего рода буферную систему, предохраняющую организм от гормональной дисфункции при воздействии сверхфизиологических факторов.

Изменяется уровень транспортных белков при приеме многих лекарственных препаратов, а также при некоторых физиологических и патологических состояниях. Так, при беременности, в период новорожденности, при поражениях печени, а также при приеме эстрогенов, клофибрата, героина повышается продукция тироксинсвязывающего глобулина печенью; кроме того, существуют люди с врожденным избытком этого глобулина. У этих людей при определении суммарного уровня тироксина (т.е. и свободной, и связанной форм вместе) определяются повышенные уровни гормонов, что может быть ошибочно расценено как гиперпродукция тиреоидных гормонов.

Влияние ряда лекарственных препаратов на уровень гормонов может быть связано не только с изменением уровня самих транспортных белков,

но и с вытеснением гормона из связи с белком за счет образования более прочного комплекса препарат — транспортный белок. Примером подобных взаимодействий могут служить барбитураты, повышающие сывороточную концентрацию половых стероидов.

1.4. Механизмы действия и взаимодействия гормонов

Проникновение гормонов внутрь клетки через мембрану остается во многом неизученным процессом. Пептидные гормоны связываются на поверхности клетки специфическими рецепторами, при этом в дальнейшем путем эндоцитоза гормонорецепторный комплекс может быть подвергнут «интернализации» — поступлению комплекса внутрь клетки в виде инвагината цитолеммы или вакуоли, отшнуровавшейся от цитоплазматической мембраны.

Для белковых и полипептидных гормонов клеточная мембрана, как правило, непроницаема, и поэтому, чтобы повлиять на внутриклеточные процессы, такие гормоны должны прежде всего связаться со специфическими рецепторами плазматической мембраны. Влияние таких гормонов на внутриклеточные процессы своих клеток-мишеней можно понять, исходя из теории вторых посредников, если первыми считать сами гормоны.

В отличие от пептидных гормонов гидрофобные, а также небольшие по размерам стероидные и тиреоидные гормоны способны относительно легко проходить через плазматические мембраны самих клеток-мишеней без участия вторых посредников. Распознавание таких гормонов происходит внутри клеток и определяется присутствием в них цитоплазматических и/или ядерных рецепторов, обладающих высоким сродством к соответствующим гормонам, «удерживающих» их таким образом внутри клеток.

Специфическое восприятие гормонального сигнала обусловлено высоким сродством и избирательностью гормонов и рецепторов. Процесс распознавания и взаимодействия рецептора и гормона часто сравнивают с замком и ключом.

В результате образования комплекса гормона с внеклеточным доменом специфического рецептора его трансмембранные или внутриклеточные (эффektorные) домены меняют свою конформацию таким образом, что приобретают способность взаимодействовать с так называемыми нуклеотидрегуляторными, или G-белками. Эти белки могут быть либо стимулирующими (G_s), либо ингибирующими (G_i) в зависимости от того, усиливают или тормозят они превращение гуанозинтрифосфата (ГТФ) в гуанозиндифосфат (ГДФ). И G_s , и G_i состоят из трех субъединиц, которые при образовании гормонорецепторного комплекса диссоциируют, и одна из этих субъединиц (α) в зависимости от того, образовалась ли она из G_s или G_i , активирует или ингибирует каталитическую единицу рецептора. Каталитические субъединицы могут быть представлены такими ферментами, как аденилатциклаза, гуанилатциклаза, фосфолипаза C и различные протеинкиназы (рис. 1.2).

Рецепторы тех гормонов, которые способны проникать в клетку либо путем диффузии, либо за счет других механизмов (например, с помощью эндоцитоза или специфических молекул-переносчиков), расположены внутри клеток (в цитоплазме или ядре). Среди семейства ядерных рецепторов обнаружены и такие, для которых пока не найдены лиганды (т.е. взаимодействующие с ними вещества). Поэтому их называют рецепторами-«сиротами». Внутриклеточные рецепторы также включают не только распознаю-

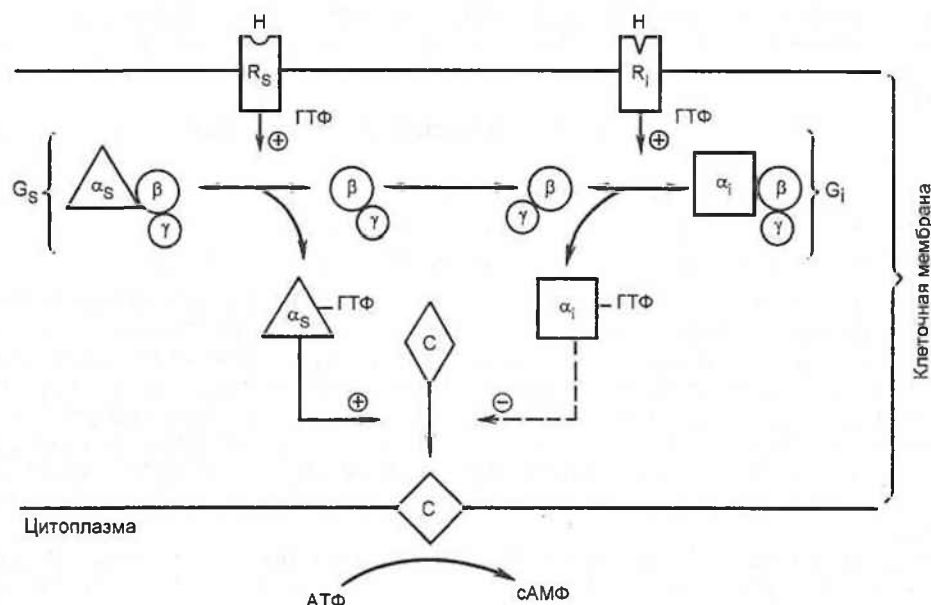


Рис. 1.2. Передача физиологического сигнала из внеклеточной среды внутрь клетки с помощью аденилатциклазной системы [Gilman A., 1984] (схема).

шие (домен E), но и эффекторные (домен C) компоненты, которые после образования гормонрецепторного комплекса приобретают способность влиять на метаболизм клетки, в том числе на процесс транскрипции определенных участков ДНК. Таким образом, эти рецепторы связывают гормоны, а затем сами связываются с гормоночувствительным элементом ДНК.

Специфика действия гормона определяется строением ДНК-связывающего домена C, тогда как связывание гормона с доменом E лишь неспецифически активирует домен C. Эффекты стероидных, тиреоидных и других гормонов, взаимодействующих с внутриклеточными рецепторами, вероятно, не исчерпываются влиянием на ядерную ДНК. Они могут реализоваться также на внетранскрипционных и даже внеядерных (в том числе мембранном) уровнях.

Являясь компонентами клеток-мишеней, гормональные рецепторы не только регулируют эффекты гормонов, но и сами служат объектом регуляции. Согласно расчетам, число специфических рецепторных молекул в клетках-мишенях колеблется от 500 до 300 000 и коррелирует со степенью их чувствительности к гормону. Однако в физиологических условиях гормоном занята лишь очень небольшая часть имеющихся в клетке рецепторов (около 5 %). По всей вероятности, «избыток» числа рецепторов обеспечивает восприятие гормонального сигнала в условиях низкой концентрации гормона.

Как и уровень самих гормонов, количество гормональных рецепторов претерпевает суточные и сезонные колебания и зависит от физиологического состояния организма. Механизмы такой регуляции выяснены не полностью, но важнейшую роль среди них играет способность самих гормонов обратимо изменять количество или активность своих рецепторов. Чаше под действием гормона происходит дозозависимое снижение количества актив-

ных рецепторов («снижающая регуляция»), хотя в ряде случаев имеет место и «повышающая регуляция». Таким образом, и на рецепторном уровне реализуется основной принцип эндокринной системы — принцип обратной связи.

Эффекты гормонов в клетках-мишенях можно подразделить на 3 группы:

- прямые мембранные эффекты;
- эффекты, опосредованные системами «вторых посредников»;
- эффекты, опосредованные действием на клеточное ядро.

Гормоны могут прямо влиять на плазматические мембраны клеток, меняя их проницаемость или скорость транспорта определенных веществ. Вазопрессин, например, стимулирует перемещение воды в мембранных каналах почечных клеток-мишеней. В другом случае может меняться сродство или количество молекул, транспортирующих ряд соединений через клеточную мембрану. Иногда происходит активация специфических насосов или помп, например йодного насоса на апикальной мембране, фолликулярных клеток щитовидной железы под влиянием тиреотропного гормона гипофиза.

К такого рода эффектам можно причислить и прямую активацию тирозинкиназной активности, свойственной некоторым рецепторам. После связывания гормона с таким рецептором происходит фосфорилирование тирозильных остатков ряда белков. В частности, этот процесс лежит в основе действия инсулина. С активацией рецепторной тирозинкиназы всегда связано фосфорилирование самого рецептора. Такое «аутофосфорилирование» приводит к повышению тирозинкиназной активности рецептора, направленной на фосфорилирование соседних рецепторов или других внутриклеточных протеинкиназ.

В осуществлении внутриклеточных эффектов многих гормонов, взаимодействующих с рецепторами плазматической мембраны, принимает участие ряд «вторых посредников».

В настоящее время установлено, что роль «вторых посредников» могут выполнять различные соединения, в том числе циклические нуклеотиды — цАМФ и цГМФ, инозитолтрифосфат, диацилглицерин, внутриклеточные ионы кальция и эйкозаноиды.

Циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) образуется под действием фермента аденилатциклазы, которая представляет собой каталитическую единицу мембранного рецептора, входящую в единый комплекс: рецептор — G-белок — аденилатциклаза. цАМФ активирует специфические цитоплазматические протеинкиназы, катализируя перенос на них терминального фосфата АТФ. Молекулы протеинкиназ в свою очередь состоят из двух регуляторных и двух каталитических субъединиц, которые приобретают способность фосфорилировать (т.е. активировать) свои собственные белковые субстраты (например, протеинкиназу А) и тем самым вызвать внутриклеточные эффекты, свойственные различным гормонам. Фосфодиэстеразы гидролизуют цАМФ, превращая его в неактивный 5'-АМФ (рис. 1.3). цАМФ является внутриклеточным посредником таких гормонов, как адреналин, глюкагон, паратгормон, тропные гормоны гипофиза, вазопрессин и др.

Циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) также образуется вследствие активации мембранной каталитической субъединицы, в данном случае гуанилатциклазы. Однако в отличие от аденилатциклазы, которая связана с гормональным рецептором через G-белки, гуанилатциклаза аналогична рецепторной тирозинкиназе, поскольку непосредственно связана с рецептор-

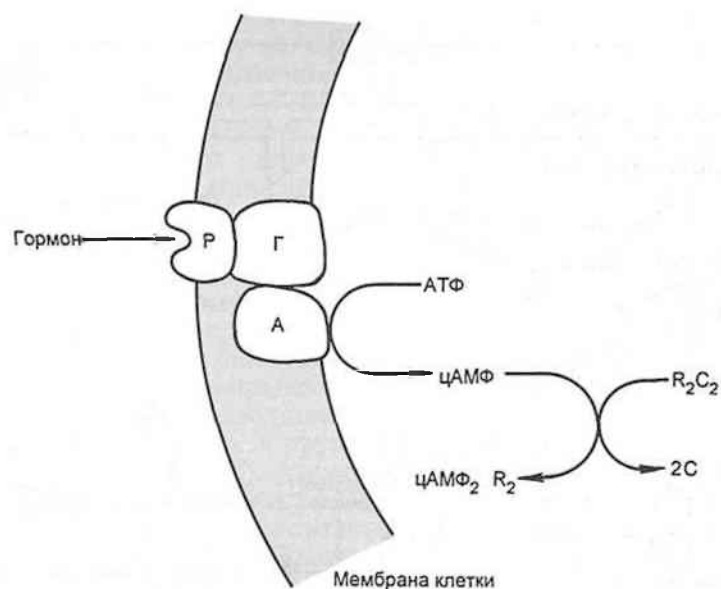


Рис. 1.3. Принцип функционирования аденилатциклазной системы [Николаев А.Я., 1998] (схема).

Р — рецептор гормона; Г — ГТФ-связывающий белок; А — каталитическая субъединица аденилатциклазы; R — субъединица протеинкиназы, связывающая цАМФ; C — активная субъединица (форма) протеинкиназы; R₂C₂ — неактивный тетрамерный комплекс протеинкиназы.

ной молекулой. Примерами соединений, реализующих свое действие через рецепторную гуанилатциклазу и цГМФ, служат предсердный натрийуретический пептид и оксид азота.

Роль «вторых мессенджеров» в действии ряда гормонов, связывающихся с мембранными рецепторами, играют также некоторые продукты превращения мембранных фосфолипидов. Взаимодействие гормона со своим рецептором, обычно находящимся в комплексе с G-белком, активирует мембранный фермент фосфолипазу С. Под действием этого фермента из мембранных фосфолипидов, а именно из фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата (ФИ-Р₂), образуются инозитолтрифосфат (IP₃) и диацилглицерин (ДАГ). IP₃ в свою очередь стимулирует высвобождение связанных в гладкой эндоплазматической сети ионов кальция, что приводит к быстрому нарастанию его уровня в цитоплазме. По существу это означает появление «третьего мессенджера», который способен оказывать многообразное действие на метаболические процессы в клетке (рис 1.4).

Мобилизация ионов кальция (Ca²⁺) — важнейший механизм передачи гормонального сигнала от мембранных рецепторов. Концентрация Ca²⁺ в цитоплазме составляет примерно 10⁻⁷ М при внеклеточной его концентрации порядка 10⁻³ М. Такой градиент кальция поддерживается работой многих кальциевых каналов, насосов и транспортеров, которая в ряде случаев сопряжена с транспортом других ионов (например, ионов калия). Уровень Ca²⁺ в цитоплазме может возрастать как за счет его поступления в клетку извне, так и за счет его мобилизации из внутриклеточных источников, которыми служат различные органеллы клетки, такие как эндоплазмати-

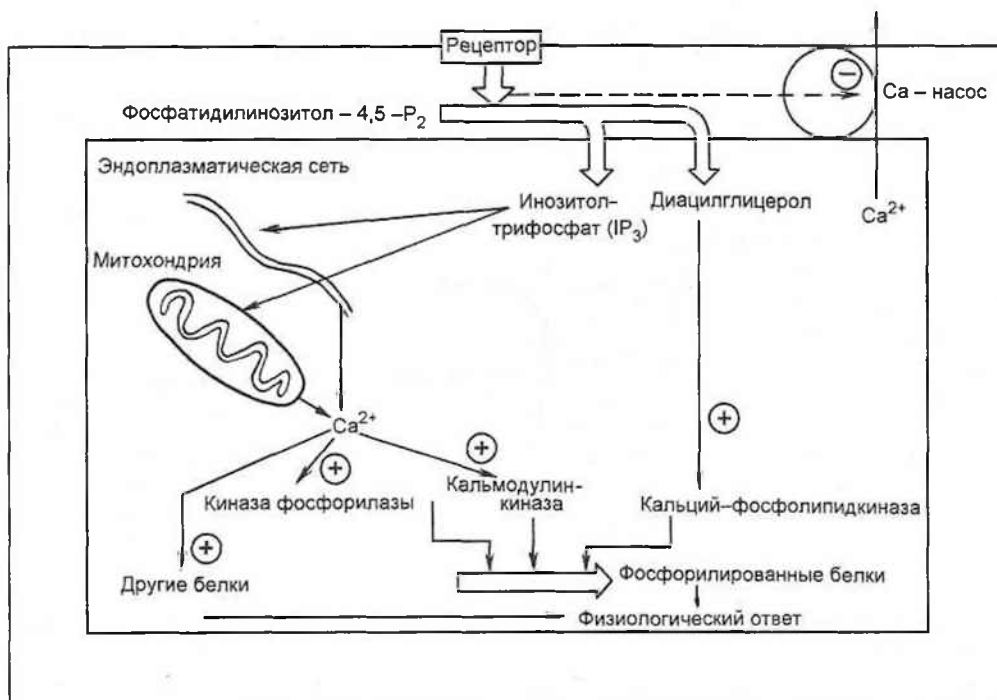


Рис. 1.4. Регуляция действия гормонов через активацию системы кальций-фосфатидилинозитол [Exton J.H., 1985] (схема).

ческая сеть, митохондрии и микросомы. Как уже отмечалось, связывание некоторых гормонов с их мембранными рецепторами приводит к активации фосфолипазы-С и последующему образованию ИП₃, который усиливает высвобождение Ca²⁺ из внутриклеточных депо. Ионы кальция, подобно другим «вторым мессенджерам», регулируют активность различных протеинкиназ, но в некоторых случаях они прежде всего взаимодействуют с внутриклеточными связывающими белками. Главные из них — тропонин в мышечных и кальмодулин во всех других клетках. Комплекс кальций—кальмодулин также способен взаимодействовать со многими белками, включая различные протеинкиназы, среди которых могут быть и цАМФ-зависимые.

Другим продуктом, образующимся из ФФД-Р₂, является диацилглицерол, который активирует мембранный фермент протеинкиназу-С. Этот фермент фосфорилирует (активирует) внутриклеточные белки, способные влиять на разнообразные процессы как в цитоплазме, так и в ядре клетки, обуславливая проявления гормональных эффектов (см. рис. 1.4).

Основной принцип функционирования эндокринной системы — принцип обратных связей — отчетливо проявляется и на внутриклеточном уровне. Так, например, возрастание содержания цАМФ в клетке может приводить к увеличению цитоплазматической концентрации Ca²⁺, а это снижает уровень цАМФ.

Активируя фосфолипазы клеточной мембраны, гормоны могут стимулировать превращение фосфолипидных предшественников в дигомо-γ-ли-

ноленовую и арахидоновую кислоты, из которых образуются вещества, принадлежащие к семейству эйкозаноидов. Наиболее известны среди них простагландины (производные полиненасыщенной жирной кислоты с 20 атомами углерода, содержащие циклопентановое кольцо). Первые из этих соединений были обнаружены в экстракте простатического секрета человека, что и определило их название. В настоящее время простагландины найдены во всех клетках, и поскольку они синтезируются в ответ на действие гормонов и способны стимулировать образование циклических нуклеотидов (например, цАМФ), их также относят к числу «вторых мессенджеров».

Синтез простагландинов происходит через образование крайне нестабильных промежуточных продуктов эндопероксидов, которые служат предшественниками и других биологически активных, хотя и столь же нестабильных соединений, называемых тромбоксанами, которые быстро превращаются в стабильные производные тромбоксана В. Из эндопероксидов различными путями образуется и другая активная молекула, получившая название простациклина (ПГ₂). Арахидоновая кислота служит предшественником и другого класса активных соединений, называемых лейкотриенами, которые синтезируются в лейкоцитах крови. В отличие от простагландинов и тромбоксанов, действующих главным образом как внутриклеточные посредники, лейкотриены и простациклин выделяются в кровь и могут рассматриваться как гормоны.

Как уже отмечалось, некоторые гормоны, в частности стероидные и тиреоидные, относительно свободно проникают через плазматическую мембрану клеток и связываются со своими специфическими внутриклеточными рецепторами. Образующиеся при этом комплексы изменяют уровень экспрессии различных генов, влияя таким образом на процессы синтеза белка (рис. 1.5).

Некоторые пептидные гормоны, которые связываются с мембранными рецепторами на поверхности своих клеток-мишеней, также влияют на транскрипцию расположенных в ядре генов. В ряде случаев этот эффект обусловлен каскадом реакций, запускаемых «вторыми мессенджерами». Так, многие протеинкиназы содержат элементы, распознающие отдельные последовательности в ядерном геноме, или активируют специальные факторы транскрипции.

Для большинства регулируемых гормонами генов характерна общая структурная особенность — присутствие нуклеотидов со сходными последовательностями, которые выполняют роль гормончувствительных элементов (ГЧЭ). ДНК-связывающие домены ядерных гормональных рецепторов содержат по два «цинковых пальца», которые необходимы для распознавания ГЧЭ и взаимодействия с ними. В результате этого меняется скорость процесса транскрипции, и в конце концов либо усиливается, либо тормозится синтез определенного белка. Гормоны могут влиять на синтез белка не только на этапе транскрипции кода с ДНК на РНК, но и на этапе трансляции кода с мРНК при синтезе белка на рибосомах. Так, кортизол и эстрогены стимулируют синтез белка главным образом в стадии транскрипции (их эффекты можно предотвратить актиномицином В, который необратимо связывается с ДНК). Действие других гормонов, стимулирующее синтез белка, блокируется пуромицином, который ингибирует стадию трансляции. Трансляционные эффекты гормонов могут определяться ускорением связывания аминокислот молекулами транспортной РНК. Не исключено также влияние проникающих в клетку гормонов на стабилизацию и «процессинг» молекул мРНК, на синтез рибосомной РНК и, наконец, как уже

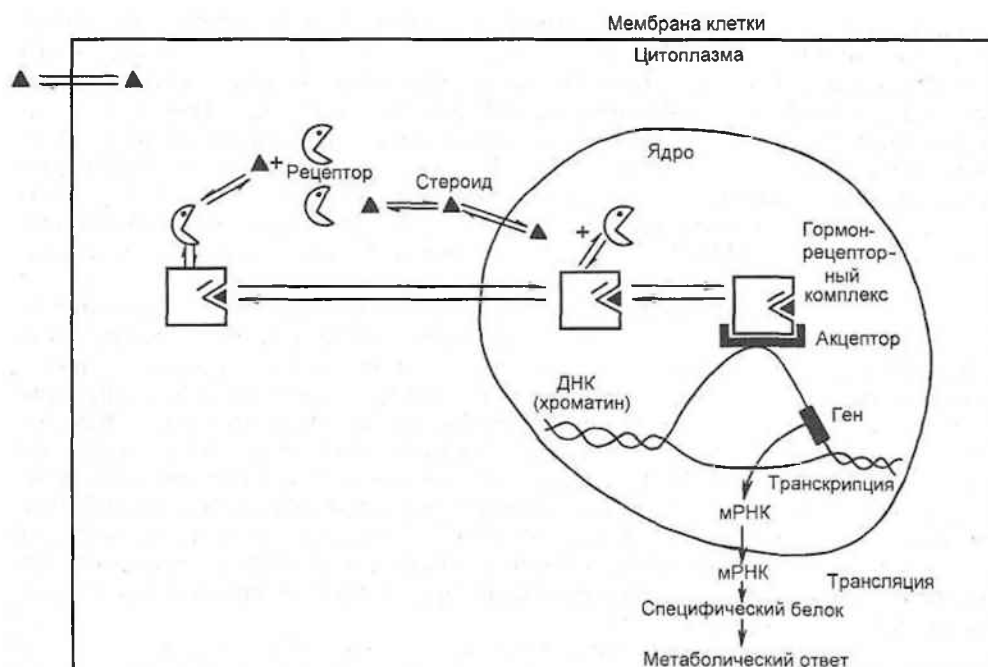


Рис. 1.5. Механизм действия стероидных и тиреоидных гормонов [Granner D.K., 1988] (схема).

отмечалось, на другие внутриклеточные реакции, не имеющие прямой связи с синтезом белка.

Реализация действия гормонов на ткани разнообразна. Некоторые из них влияют исключительно на органы-мишени. Другие гормоны (например, тиреоидные) влияют практически на все клетки. В то же время воздействие одного и того же гормона на различные клетки может быть различным: глюкокортикоиды вызывают цитоллиз лимфоцитов, но индуцируют синтез ферментов печени.

Некоторые биологические процессы находятся под контролем одного-единственного гормона, для других, напротив, необходимо взаимодействие ряда гормонов. Типичным примером комплексного регулирования гормонами параметров гомеостаза является зависимость уровня кальциемии от содержания кальцитонина, паратгормона, витамина D, эстрогенов и других гормонов. И наоборот, один и тот же гормон может влиять на несколько биологических процессов одновременно. Примером разнообразия эффектов одного гормона может служить действие тестостерона: этот гормон, в числе множества своих эффектов, обеспечивает формирование наружных половых органов и рост волос на лице и теле по мужскому типу, индуцирует сперматогенез, способствует положительному азотистому балансу, увеличивает синтез эритропоэтина, вызывает регрессию роста волос на висках, обеспечивает развитие предстательной железы и секрецию эякулята, вилрилизацию гипоталамуса.

Таким образом, при одинаковом механизме воздействия комплекса гормон—рецептор каждая клетка запрограммирована на различный ответ

на это воздействие. В то же время для выполнения какой-либо одной задачи может быть мобилизовано множество гормонов. Особенно это характерно для таких процессов, как поддержание углеводного (инсулин, глюкагон, кортизол, адреналин, гормон роста, тиреоидные гормоны) или водно-электролитного (антидиуретический гормон, глюко- и минералокортикостероиды, тиреоидные гормоны и др.) видов обмена веществ.

1.5. Метаболизм и инактивация гормонов

Все разнообразие химических превращений циркулирующих в крови гормонов можно разделить на 2 группы:

- метаболические превращения в процессе реализации гормонального эффекта;
- метаболическая деградация гормонов с целью их инактивации и выведения из организма.

Первая группа химических превращений гормонов связана преимущественно с активацией их специфических свойств. Большинство таких реакций осуществляется в гормончувствительных периферических тканях.

Так, секретируемый щитовидной железой тироксин, поступая в периферические ткани, дейодируется и превращается в значительно более активный гормон — трийодтиронин. Аналогичная ситуация происходит с мужским половым гормоном тестостероном, который метаболизируется в 5α -дигидротестостерон, обладающий большим сродством к ядерным рецепторам. Подобная трансформация происходит и с малоактивным эстроном, который превращается в эстрадиол. Особенно демонстративны метаболические реакции превращения одного гормона в другие вещества с иными биологическими свойствами. Например, β -липотропин путем ферментативных превращений дает начало энкефалину, эндорфинам и так называемым пептидам памяти.

Все эти метаболические процессы в конечном счете трансформируют секретируемые гормоны в формы, обладающие максимальным сродством к тканевым рецепторам, чем и обеспечивают оптимальную передачу гормонального импульса на внутриклеточные эффекторные элементы.

Второй путь метаболических изменений связан с превращением «отработавших» или «излишков» гормонов в неактивную и удобную для выведения из организма форму.

Инактивация стероидных гормонов осуществляется путем восстановления двойной связи в А кольцо стерана и гидроксирования углеродных атомов. Эти процессы протекают прежде всего в печени, почках, кишечнике и с меньшей интенсивностью — в других тканях организма. Неактивные гидрофобные метаболиты стероидных гормонов превращаются в печени в растворимые парные соединения — эфиры серной и глюкуроновой кислоты. Большая часть метаболитов стероидных гормонов выводится из организма с мочой. Некоторая часть конъюгатов с желчью поступает в кишечник, где гидролизуются, и метаболиты стероидов вновь поступают в кровь.

Основная масса белково-пептидных гормонов накапливается и разрушается в печени под действием специфических пептидаз. Например, считается, что до 50 % поступающего по воротной вене инсулина может оказывать действие в печени и впоследствии инактивироваться с помощью инсулиназы. Ферменты, расщепляющие на отдельные фрагменты пептидную

цепь, фиксированы на мембранах клеток. Второй путь инактивации связан с процессом интернализации комплекса гормон—рецептор и воздействием на него лизосомных ферментов. В процессах деградации пептидных гормонов происходят и реакции трансаминирования.

Инактивация катехоламинов (адреналин, норадреналин, дофамин и др.) осуществляется многими тканями посредством метилирования и дезаминирования молекулы. Окислительное дезаминирование осуществляется ферментом моноаминоксидазой (МАО), локализуемой на мембране митохондрий клеток. Продукты ферментных превращений моноаминов выводятся с мочой.

Главным органом, осуществляющим инактивацию и экскрецию с желчью тиреоидных гормонов, является печень. Инактивация происходит за счет поэтапного дейодирования, а также окислительного дезаминирования и декарбоксилирования боковых цепей молекулы.

Период полужизни гормонов в крови широко варьирует — от десятков секунд у катехоламинов и простагландинов до часов-суток у тироксина.

При нормальном функционировании механизма отрицательной обратной связи в секреции гормонов нарушение метаболической деградации последних редко является причиной эндокринных заболеваний. Так, при заболеваниях печени происходит нарушение деградации глюкокортикоидов. Тем не менее повышения плазменного уровня кортизола не происходит, поскольку одновременно происходит торможение секреции АКТГ аденогипофизом. Обратная ситуация в ряде случаев может возникать при ускорении метаболизма кортизола, например, при тяжелом тиреотоксикозе, который нередко протекает с явлениями надпочечниковой недостаточности.

1.6. Регуляция деятельности эндокринных желез

На эндокринную железу постоянно действуют разнообразные регуляторы, изменяющие ее функцию в соответствии с физиологическими потребностями организма в данный момент. Все разнообразие регуляторов функции эндокринных клеток можно классифицировать следующим образом.

Нервные регуляторы. Это факторы, осуществляющие синаптическую передачу нервного импульса, — норадреналин, серотонин и др. Прямая нервная регуляция функции секреторных клеток характерна лишь для гипоталамуса, мозгового слоя надпочечников и эпифиза. В других железах влияние нервных стимулов на секреторные процессы осуществляется за счет изменения скорости кровотока через железу.

Эндокринные регуляторы. Такими регуляторами являются гормоны дистантного действия, которые достигают своих целевых объектов с кровотоком. К ним относятся тропные гормоны гипофиза, воздействующие на ряд периферических желез внутренней секреции, или гормоны периферических желез, влияющие на органы-мишени, а также на другие железы, включая гипоталамус.

Нейроэндокринные регуляторы. Это нейропептиды, выделяющиеся нервными окончаниями и поступающие в кровоток. Это гипоталамические статины и либерины, а также некоторые амины, например дофамин и серотонин, поступающие в кровь воротных вен гипофиза.

Метаболические регуляторы. Типичным представителем такого рода регуляторов является глюкоза, специфически влияющая на скорость секреции инсулина и глюкагона. Факторами метаболической регуляции гормональной активности являются и другие компоненты пищевых продуктов (аминокисло-

ты, жирные кислоты), поступающие из кишечника и влияющие на скорость секреции, прежде всего гастроинтестинальных гормонов, а также гормонов поджелудочной железы.

Паракринные регуляторы.

Многие эндокринные железы представляют собой гетерогенные клеточные популяции, где клетки различного назначения тесно контактируют друг с другом. Так, рецепторы к инсулину имеются непосредственно на α -клетках островков Лангерганса, синтезирующих глюкагон. Таким образом, инсулин может подавлять секрецию глюкагона, непосредственно воздействуя на α -клетки. Паракринные влияния могут осуществляться, по-видимому, как через внутриорганный микрососудистую систему, так и непосредственно через межклеточную жидкость.

Аутокринные регуляторы.

Синтезируемые некоторыми клетками биологически активные вещества, в том числе и гормоны, могут связываться рецепторами, расположенными на мембране той же клетки.

Основным принципом регуляции деятельности эндокринной системы является механизм обратной связи. Впервые положение о механизмах обратной связи было сформулировано М.М. Завадовским в 1935 г. как принцип «плюс-минус взаимодействия». Согласно этому принципу, всякое повышение уровня гормона вызывает подавление секреторной активности эндокринной железы за счет прямого влияния гормона на железу или опосредованно через вышележащие регуляторные центры. Например, тиреотропный гормон стимулирует секрецию тиреоидных гормонов щитовидной железой; последние же, достигнув высокой концентрации в крови, тормозят секрецию гипофизом тиреотропного гормона. Напротив, дефицит тироксина в крови вызывает усиленную секрецию ТТГ. Чаше, однако, механизм обратной связи является более сложным. Так, многоступенчатая регуляция секреции гормона роста по принципу обратной связи выглядит следующим образом. Высокая концентрация гормона роста приводит к увеличению продукции печенью инсулиноподобных факторов роста, которые индуцируют секрецию соматостатина гипоталамусом, а соматостатин в свою очередь возвращает к нормальному уровню содержание гормона роста в крови (рис. 1.6).

В осуществлении механизма обратной связи, помимо гормонов, участвуют и различные продукты метаболизма. Например, в зависимости от уровня гликемии уменьшается секреция гормонов островковой части поджелудочной железы (инсулина — при гипогликемии, глюкагона — при ги-

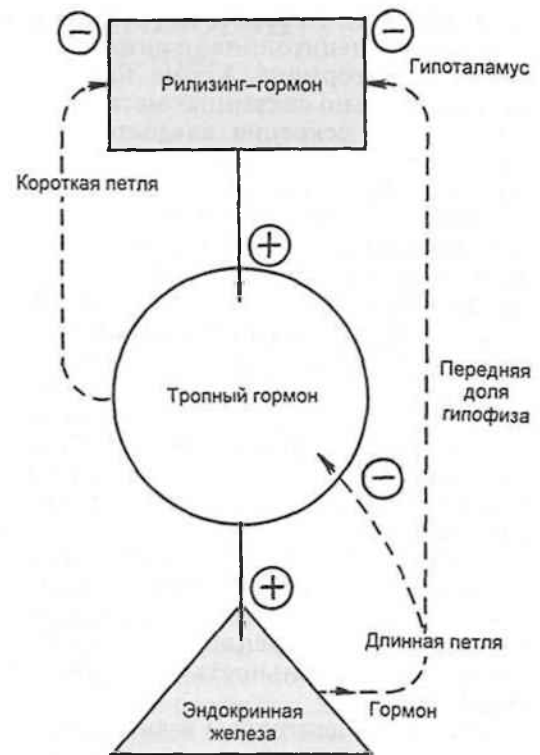


Рис. 1.6. Принцип регуляции функционирования эндокринных желез по типу отрицательной обратной связи (схема).

пергликемии). Повышение уровня кальция в крови приводит к подавлению секреции кальцитонина, а снижение уровня кальция — к подавлению секреции паратгормона. Кроме того, один гормон может реагировать на два функционально связанных метаболита и восстанавливать их соотношение в крови. Так, секреция альдостерона разнонаправленно реагирует на повышение уровней ионов калия и натрия, поддерживая их физиологический баланс в организме.

Процессы обратной связи протекают довольно быстро, что и обеспечивает гомеостаз в организме. В регуляторных механизмах эндокринной системы чаще представлена отрицательная обратная связь. Примером положительной обратной связи может служить стимуляция секреции ЛГ эстрадиолом перед овуляцией. Процессы обратной связи реализуются на четырех уровнях: ЦНС, гипоталамус, гипофиз, сама железа. Соответственно различают короткую и длинную петли обратной связи. В зависимости от концентрации и ритма секреции гормоны могут оказывать разнонаправленное действие на различных уровнях. Так, эстрогены непосредственно стимулируют секрецию пролактина гипофизом, но увеличивают выделение дофамина гипоталамусом, что способствует торможению лактотрофной функции гипофиза.

Эффективность гормональной регуляции метаболизма клетки-мишени зависит, с одной стороны, от количества поступившего гормона, с другой — от количества специфических рецепторов, связывающих этот гормон с клеткой. Именно количество активных рецепторов определяет понятия «чувствительность» и «резистентность» тканей к конкретному гормону.

Гормонорецепторные взаимоотношения являются еще одним примером отрицательной и положительной обратной связи в эндокринной системе. С другой стороны, столь тесные взаимодействия между различными гормонами на уровне рецепторной регуляции — свидетельство прочных «горизонтальных» связей в эндокринной системе. Они способствуют коррекции и оптимизации регуляторных процессов в клетках-мишенях и обеспечивают возможность компенсаторных реакций.

В гипоталамусе широко представлены многочисленные комиссуральные пути, связывающие различные нейроэндокринные ядра и обеспечивающие их взаимодействие. В срединном возвышении гипоталамуса обнаружены многочисленные синаптические и аксональные контакты нейронов, вырабатывающих различные нейропептиды, а также анастомозы между капиллярами сосудов, идущими к аденогипофизу и нейрогипофизу.

Горизонтальные взаимодействия между различными эндокринными функциями представлены и на терминальном этапе передачи регуляторного сигнала клетке-мишени, где одни гормоны могут влиять на число и активность рецепторов других гормонов.

Таким образом, мультигормональный характер регуляции обменных процессов в организме осуществляется не только за счет прямых и обратных связей — в ней задействованы и горизонтальные связи на различных структурных уровнях эндокринной системы. Мультигормональная регуляция метаболизма нейроэндокринной системой приводит в соответствие характер обменных процессов и потребности организма и обеспечивает его адекватную реакцию на действие факторов внешней среды.

В основе патогенеза заболеваний эндокринной системы лежат следующие механизмы.

- Недостаточное выделение гормона (гипофункция эндокринных желез).
- Избыточное выделение гормона (гиперфункция эндокринных желез).
- Секреция аномального гормона.
- Резистентность к действию гормона.
- Аномалии транспорта и метаболизма гормонов.
- Множественные аномалии (сочетания нескольких перечисленных механизмов).

2.1. Гипофункция эндокринных желез

В подавляющем большинстве случаев недостаточность секреции гормона сопровождается клинической симптоматикой. Клинического значения не имеют дефицит тиреоидного кальцитонина, гормонов мозгового вещества надпочечников и гормонов желудочно-кишечного тракта. Это может объясняться существованием в организме механизмов дублирования (или компенсации) функции определенных гормонов, а также тем обстоятельством, что в регуляции физиологических процессов дефициту гормону принадлежит далеко не ведущая роль.

В XIX веке с помощью моделирования гипофункции (удаления) эндокринных желез было изучено физиологическое значение многих гормонов. Примерами клинических синдромов, обусловленных снижением (или полным выпадением) функции эндокринных желез, могут служить гипотиреоз (дефицит гормонов щитовидной железы), гипокортицизм (дефицит гормонов коры надпочечников), сахарный диабет I типа (дефицит инсулина), гипопитуитаризм (дефицит некоторых — изолированная форма, или всех — пангипопитуитаризм — гормонов гипофиза), гипогонадизм (дефицит половых гормонов).

Интенсивность секреции и метаболизма большинства гормонов и соответственно их уровень в крови значительно колеблются даже в физиологических условиях, подчиняясь определенным (суточным, сезонным и другим) ритмам. Поэтому о гормональной недостаточности обычно говорят лишь в случае хронического дефицита того или иного гормона. Острая гормональная недостаточность развивается относительно редко и описана лишь для некоторых состояний (например, острая надпочечниковая недостаточность — адреналовый криз) и является, как правило, дебютом или формой декомпенсации хронической недостаточности, т.е. не подвергается обратному развитию.

Недостаточность гипофиззависимых эндокринных желез (щитовидная железа, надпочечники, гонады) может быть первичной (разрушение самой периферической эндокринной железы), вторичной (дефицит соответствующего тропного гормона гипофиза), третичной (дефицит гипоталамических стимуляторов определенных тропных гормонов гипофиза).

В основе патогенеза гипофункции периферических эндокринных желез могут лежать все известные патологические процессы: наследственные нарушения (врожденная дисфункция коры надпочечников, гипофизарный нанизм), инфекции (туберкулез надпочечников), инфаркт (синдром Шиена—Симмондса, Уотерхауса—Фридериксена), аутоиммунный процесс (аутоиммунный тиреоидит, приводящий к первичному гипотиреозу, сахарный диабет I типа), опухоли (гипопитуитаризм при опухоли гипофиза), дефицит алиментарных факторов (гипотиреоз в результате выраженного дефицита йода), интоксикации (алкогольный гипогонадизм).

Лечение при недостаточности эндокринных желез в большинстве случаев подразумевает заместительную гормональную терапию (см. раздел 2.6).

2.2. Гиперфункция эндокринных желез и избыток гормонов

Избыток большинства гормонов обуславливает патологическую симптоматику. Описаны лишь немногие исключения из этого правила. Так, неизвестны клинические последствия избыточной секреции тестостерона у взрослых мужчин или прогестерона у лиц обоего пола. Избыточное содержание тех или иных гормонов в крови может иметь различный генез. Чаще всего оно связано с усилением продукции гормона той железой, которая в норме вырабатывает данный гормон (тиреотоксикоз, синдром Иценко—Кушинга, акромегалия). Причиной такой гиперфункции может быть чрезмерная стимуляция эндокринной железы физиологическими (гиперкортицизм при избыточной секреции гипофизарного АКТГ — болезни Иценко—Кушинга) или патологическими (аутоантитела при диффузном токсическом зобе) факторами. Во втором случае механизмы обратной связи сохранены и секреция физиологического стимулятора (ТТГ) гиперфункционирующей эндокринной железы оказывается подавленной. Аналогичное подавление активности высших регуляторных центров эндокринной системы имеет место и при опухолях периферических желез внутренней секреции, сопровождающихся усиленной продукцией соответствующих гормонов, а также в случаях транзиторного высвобождения избытка гормона из железы при деструктивных процессах в ней (тиреотоксикоз при подостром тиреоидите).

Появление избытка гормона в крови может быть связано с его продукцией тканями (обычно при их злокачественном перерождении), которые в норме не вырабатывают гормоны, т.е. не относятся к эндокринным органам в обычном понимании этого термина. Примером таких состояний служит синдром Иценко—Кушинга при мелкоклеточном раке легкого, который сопровождается эктопической продукцией значительных количеств АКТГ.

Другим примером эктопической продукции гормонов может служить секреция гормонов эмбриональной тканью — тиреотоксикоз при опухоли яичника, происходящей из эктопированной ткани щитовидной железы (stroma ovarii).

Избыток гормона (с соответствующей клинической симптоматикой) может быть обусловлен и усилением образования гормона в периферических тканях из имеющихся в крови предшественников. От эктопической продукции гормонов эта ситуация отличается тем, что такие ткани и в норме обладают способностью превращать предшественник в гормон, но эта способность ограничена доступностью предшественника. Например,

при поражениях печени, где происходит разрушение андростендиона, избыточные его количества поступают в жировую ткань, способную путем ароматизации превращать его в эстрогены.

Наконец, симптомы избытка гормонов, как и их недостаточности, нередко имеют ятрогенные причины. Клиницистам хорошо известны тяжелые последствия длительного лечения кортикостероидами. В ряде случаев соответствующая симптоматика обусловлена передозировкой гормонов, вводимых с терапевтической целью (тироксин, инсулин) или умышленным использованием гормонально-активных соединений (прием тироксина с целью похудения и т.п.). Важно помнить, что в отличие от ситуаций, в которых избыток гормона определяется гиперфункцией конкретной железы, в таких случаях активность собственной железы угнетается.

2.3. Продукция аномальных гормонов

В относительно редких случаях причиной эндокринного заболевания служат образование и секреция гормона, имеющего аномальное строение. Так, известна форма сахарного диабета, обусловленная точечной мутацией гена инсулина и приводящая к выработке в β -клетках измененной молекулы гормона. Продуцируемый гормон лишен способности связываться с инсулиновым рецептором и поэтому не оказывает сахаропонижающего действия.

При эктопической продукции пептидных гормонов опухолями неэндокринных тканей в кровь часто попадают соединения, отличающиеся по структуре от нормальных гормонов, эффекты которых также могут отличаться от эффектов гормонов. В определенном смысле к аномальным гормонам можно причислить и аутоантитела, которые, взаимодействуя с гормональными рецепторами, имитируют эффекты истинных гормонов. Например, при диффузном токсическом зобе активность щитовидной железы возрастает под влиянием специфических иммуноглобулинов, а не под действием гипоталамического ТТГ. Аутоантитела к инсулиновым рецепторам также могут оказывать некоторое инсулиноподобное действие. Таким образом, продукция аномальных гормонов может обуславливать симптоматику как дефицита, так и избытка гормонов.

2.4. Резистентность к действию гормонов

Впервые возможность существования периферической резистентности в качестве причины эндокринных заболеваний заподозрена при обследовании больных с псевдогипопаратиреозом, при котором гипокальциемия существует на фоне нормального или даже повышенного содержания паратгормона в крови (см. раздел 11.7). В дальнейшем были описаны эндокринопатии, связанные с резистентностью и к другим гормонам. Нередко такие состояния имеют наследственную природу. Резистентность к гормонам может иметь различные причины. Чаще всего она связана с патологией гормональных рецепторов (снижением их числа или сродства к лиганду вследствие аномального синтеза) или появлением факторов, препятствующих связыванию гормона со своим рецептором. Такими факторами могут служить антитела как к самому гормону (например, инсулинорезистентность вследствие образования антиинсулиновых антител), так и к его рецептору. Первые, прочно связывая гормон, удерживают его в крови, лишая

возможности вступить во взаимодействие с рецептором, а вторые блокируют сам рецептор, не оставляя на нем мест, способных связать имеющийся гормон (например, гипотиреоз вследствие образования аутоантител, блокирующих рецептор ТТГ). Резистентность к гормонам может быть следствием нарушения и пострецепторных внутриклеточных механизмов (например, на уровне G-белков или конкретных ферментов) и, наконец, просто отсутствия клеток-мишеней из-за эмбриональных нарушений.

Характерной чертой всех состояний, обусловленных резистентностью к гормонам, является клиническая симптоматика гормональной недостаточности на фоне повышенного или нормального содержания соответствующего гормона в крови. Это объясняется существованием механизма обратной связи, играющего значительную роль в регуляции секреции гормонов. Отсутствие эффекта гормона может восприниматься как отсутствие самого гормона, в силу чего высшие регуляторные центры посылают сигналы, усиливающие продукцию недостающих гормонов железами внутренней секреции.

Резистентность к гормону обычно бывает генерализованной, но возможно существование и избирательной резистентности. Так, встречаются случаи избирательной резистентности тиреотрофов гипофиза к действию тиреоидных гормонов. В результате формируется редкое сочетание клинической картины тиреотоксикоза без подавления секреции ТТГ.

2.5. Аномалии транспорта, метаболизма и секреции гормонов

Большинство гормонов в крови находится в связанном с транспортными белками состоянии. Связывание с белками играет двоякую роль. С одной стороны, связанный гормон оказывается в определенной степени защищенным от инактивирующего действия ряда ферментных систем крови. С другой стороны, комплекс гормонов с транспортными белками служит ближайшим резервом при остром возрастании потребности организма в гормональной стимуляции. Поскольку принято считать, что на клеточные рецепторы способен воздействовать только свободный гормон, количество которого обычно не превышает 10 % от общего его содержания, то увеличение концентрации связывающих белков в плазме или прочности связывания ими гормонов может снижать биологическую активность последних. Существует ряд врожденных и приобретенных состояний, при которых связывание гормонов с белками плазмы меняется. Основным источником связывающих гормоны белков является печень, поэтому печеночная патология нередко сопровождается нарушением связывания гормонов и изменением соотношения в крови их свободной и связанной форм. Связывание гормонов меняется и при ряде физиологических состояний. Наглядным примером тому может служить беременность, при которой значительно возрастает содержание специфических глобулинов, связывающих стероидные и тиреоидные гормоны. Описаны случаи наследственного снижения уровня тироксинсвязывающего глобулина и транскортина. Сами по себе изменения процессов связывания гормонов с белками не могут являться причиной эндокринной патологии, поскольку механизмы системы обратных связей приводят к нормализации уровня свободного гормона. Так, уменьшение фракции свободного T_4 при повышении уровня тироксинсвязывающего глобулина компенсируется повышением секреции ТТГ. Для того чтобы нарушение связывания гормона с белками привело к возникновению эндокрин-

ной патологии, необходимо одновременное нарушение в регуляторной системе обратной связи. Без этого никаких клинических проявлений не отмечается, хотя результаты лабораторных исследований могут свидетельствовать об отклонениях от нормы. Так, увеличение общего содержания тироксина в крови при беременности (в результате возрастания концентрации тироксинсвязывающего глобулина) не сопровождается тиреотоксикозом.

Это справедливо и в отношении нарушений скорости метаболизма гормона. Например, при тяжелых заболеваниях печени и при гипотиреозе резко замедляется распад глюкокортикоидов. Казалось бы, это должно сопровождаться увеличением концентрации кортизола в крови и появлением симптомов гиперкортицизма. Однако, если обратная связь в системе АКТГ — кора надпочечников не нарушена, секреция АКТГ снижается, приводя к уменьшению секреции кортизола корой надпочечников, и уровень этого гормона в крови остается нормальным. Напротив, при ускорении распада глюкокортикоидов усиление секреции АКТГ компенсирует дефицит кортизола в крови, и симптомы его недостаточности (гипокортицизм), как правило, не развиваются. Другим примером, иллюстрирующим компенсаторные возможности механизма обратной связи, является почечная недостаточность, при которой замедляется экскреция многих гормонов. Несмотря на это, уровень гормонов в крови остается нормальным при интактности системы обратной связи.

Таким образом, изменения связывания или скорости метаболизма и экскреции гормонов сами по себе не приводят к возникновению их избытка или недостаточности. Однако такие сдвиги имеют важное значение для эндокринной фармакотерапии. Например, у больного, нуждающегося в глюкокортикоидной терапии и одновременно страдающего заболеванием печени, даже небольшие дозы кортикостероидов могут вызвать появление синдрома Кушинга. При тиреотоксикозе, когда ускоряется распад глюкокортикоидов, нередко приходится повышать дозы глюкокортикоидных препаратов. У больного сахарным диабетом, получающего инсулин, развитие почечной недостаточности требует снижения дозировки гормона во избежание гипогликемии. Таким образом, изменения транспорта или скорости метаболизма гормонов способны усиливать или вызывать эндокринную патологию только в условиях нарушения механизмов обратной связи или присоединения других заболеваний.

Гормональные эффекты в значительной степени зависят от частоты или амплитуды импульсной секреции гормонов. Известно, что изменение ритма их секреции может быть причиной или проявлением некоторых эндокринных заболеваний. Так, например, уже самая ранняя стадия болезни Иценко—Кушинга характеризуется нарушением суточного ритма секреции кортизола (см. раздел 7.5).

2.6. Множественные аномалии

Поскольку в регуляции физиологических функций и процессов, как правило, принимают участие гормоны многих эндокринных желез, а также в связи с тем, что эндокринные железы сами являются объектом гормональных воздействий, при любой эндокринной патологии может происходить нарушение функционирования других желез внутренней секреции. Наиболее наглядным примером является пангипопитуитаризм, характеризующийся одновременной гипофункцией щитовидной железы, надпочечников и гонад. В этом случае речь все же идет о первичной патологии одного эн-

докринного органа — гипофиза, секретирующего различные тропные гормоны. В то же время существуют заболевания, при которых наблюдается одновременное поражение нескольких эндокринных желез с соответствующей клинической картиной. В основе таких заболеваний могут лежать аутоиммунная деструкция нескольких эндокринных желез (аутоиммунные полигландулярные синдромы), рецепторная патология (резистентность к гонадотропинам и ТТГ при псевдогипопаратиреозе), множественные опухоли эндокринных желез (синдромы множественных эндокринных неоплазий), а также наследственные дефекты неясной этиологии (липодистрофии).

При патологии коры надпочечников в отличие от других эндокринных желез, помимо гипо- и гиперфункции, встречается дисфункция. При врожденной дисфункции коры надпочечников в результате дефицита отдельных ферментов развивается гиперпродукция одних гормонов при одновременном дефиците других. Так, при наиболее часто встречающемся дефиците P450c21 (21-гидроксилазы) имеется дефицит глюко- и минералокортикоидов в сочетании с гиперсекрецией надпочечниковых андрогенов (см. раздел 7.11).

2.7. Гормонотерапия и принципы лечения при эндокринопатиях

В настоящее время не существует такой области медицины, в которой не обсуждались бы те или иные проблемы гормонотерапии.

Применяют истинные гормоны, их аналоги, вещества с гормоноподобным действием и вещества, являющиеся антагонистами гормонов.

В зависимости от заболевания используют заместительную гормонотерапию (при недостатке тех или иных гормонов) и супрессивную (подавляющую) терапию — при необходимости подавления избыточной продукции гормонов (тироксин).

Кроме того, существует фармакодинамическая гормонотерапия, используемая, как правило, при неэндокринных заболеваниях (лечение глюкокортикоидами при коллагенозах, бронхиальной астме и др.).

Заместительная гормонотерапия назначается при недостаточности желез внутренней секреции и, как правило, является жизненно необходимой (гипотиреоз, гипокортицизм, сахарный диабет I типа). Успех заместительной гормонотерапии во многом зависит от адекватности дозировки, а также времени введения гормона в течение суток (имитация суточного ритма), а иногда и сезона. Так, потребность в минералокортикоидах летом может увеличиться, а зимой уменьшиться, в то же время потребность в тироксине, наоборот, больше зимой.

При неадекватно низкой дозе сохраняется симптоматика заболевания, передозировка ведет к тем же последствиям, что и эндогенная гиперпродукция гормона.

Порой требуется большой клинический опыт, чтобы не отнести жалобы, связанные с избытком гормона, к симптомам его недостаточности, и наоборот.

Рассмотрим это на примере парадоксального клинического феномена — синдрома Сомоджи. Несмотря на плохое самочувствие, утренние головные боли, появление ацетона в утренней порции мочи, высокий уровень гликемии по утрам, т.е. все основные клинические симптомы декомпенсации сахарного диабета I типа, у больных увеличивается масса тела, их

состояние парадоксальным образом улучшается при присоединении интеркуррентных заболеваний.

Хроническая передозировка пролонгированных препаратов инсулина приводит к развитию гипогликемии ранним утром (3—5 ч утра), которая не распознается врачами. Гипогликемия активирует выброс контринсулярных гормонов — глюкагона, катехоламинов и глюкокортикоидов, уровень гликемии значительно повышается в 7—10 ч утра. Лечащий врач рассматривает данное состояние как результат недостаточности вечерней дозы инсулина и стремится еще больше увеличить ее. В результате замыкается порочный круг: гиперинсулинемия — гипогликемия — рефлекторная гипергликемия — передозировка инсулина. Повышение дозы инсулина способствует усилению его анаболического действия: у больных увеличивается масса тела.

Присоединение интеркуррентных заболеваний, операции, травмы приводят к увеличению потребности в инсулине, что в данной ситуации у больных с декомпенсацией сахарного диабета улучшает общее состояние, так как уменьшает тяжесть скрытой ночной гипогликемии.

Примером супрессивной терапии является терапия глюкокортикоидами при врожденной дисфункции коры надпочечников, которая, восполняя дефицит глюкокортикоидов, является заместительной, а подавляя секрецию АКТГ и андрогенов — супрессивной.

Стимулирующая терапия осуществляется, как правило, для активации деятельности периферических желез с помощью тропных гормонов (например, использование гонадотропинов для стимуляции овуляции), но возможно и использование веществ, близких по структуре к периферическим гормонам, с целью активации выделения тропных гормонов. Так, кломифен (кломид, клостильбегит) — препарат, обладающий свойствами агониста-антагониста рецепторов эстрогенов, блокируя последние, стимулирует выделение гонадолиберина и, соответственно, ЛГ и ФСГ.

При обсуждении фармакодинамической гормонотерапии речь, как правило, идет о лечении глюкокортикоидными препаратами при различных воспалительных и аутоиммунных заболеваниях.

3.1. Общие подходы к клинической диагностике эндокринных заболеваний

В подавляющем большинстве случаев пациенты, у которых в дальнейшем обнаруживаются те или иные заболевания эндокринных желез, первоначально обращаются к врачам общей практики. Таким образом, обследование пациента ведется согласно канонам внутренней медицины, начинается с анализа жалоб и анамнеза, физического обследования и при необходимости заканчивается лабораторными и инструментальными исследованиями. Несмотря на то что установление диагноза большинства эндокринопатий требует верификации лабораторными и/или инструментальными методами, доминирующее значение имеют данные анамнеза и физического исследования.

В диагностике эндокринных заболеваний можно выделить 4 группы типичных ошибок:

1. *Игнорирование очевидной клинической симптоматики.* Наиболее часто эти ошибки допускаются при гипотиреозе, болезни (синдроме) Иценко—Кушинга, иногда акромегалии, когда медленно развивающиеся клинические проявления воспринимаются как «возрастные» изменения или отдельные симптомы (артериальная гипертензия, ожирение, анемия) трактуются как самостоятельные заболевания.

2. *Переоценка лабораторных методов исследования.* Определение уровня гормонов «на всякий случай» ведет к тому, что лабораторные данные возводятся в абсолютную степень диагностически значимых показателей. Очень часто источником ошибок при интерпретации лабораторных показателей служит игнорирование правил забора материала (например, положение больного (стоя или лежа) при определении уровня альдостерона; исключение определенных пищевых продуктов при исследовании метаболитов катехоламинов; исследование гликемии без учета времени приема пищи и т.д.).

3. *Переоценка значимости современных инструментальных методов.* Так, проведение УЗИ надпочечников или яичников, компьютерной или магнитно-резонансной томографии надпочечников или головы без анализа клинической картины и определения уровня необходимых гормонов часто неверно служит основанием для заключения о наличии патологии соответствующих органов, при этом варианты анатомического строения или несущественные отклонения от нормы также считаются прямым указанием на патологический процесс и приводят к постановке диагноза несуществующего заболевания.

4. *Упорный поиск эндокринной патологии.* У лиц с конституциональными особенностями обмена веществ, астеническими проявлениями, вегетативными расстройствами, алиментарными нарушениями, у лиц, злоупотребляющих медикаментами, больных с неврозами нередко ищут эндокринные заболевания.

Сочетание яркой клинической симптоматики многих эндокринопатий с особенностями психики больных зачастую приводит к тому, что диагностическая концепция у врача зарождается уже при первом взгляде на пациента, и опрос ведется активно, поскольку значимые для диагноза жалобы зачастую не предъявляются больным («привык», «не обращает внимания», «не считает связанными с эндокринной патологией»). Наиболее типичны следующие примеры: больная с первичным гипотиреозом и обусловленными этим заболеванием нарушениями менструального цикла не станет рассказывать терапевту об этих нарушениях, а гинекологу в свою очередь не сообщит об ухудшении памяти и внимания.

Характер изложения жалоб, их соответствие объективной симптоматике также весьма существенны. Влияние тиреоидных гормонов и, возможно, особенности преморбидной психики при типичных формах диффузного токсического зоба (ДТЗ) приведут к тому, что пациент (чаще пациентка) скорее не расскажет о многих патологических проявлениях, тогда как больной с нейроциркуляторной дистонией преувеличит значимость того или иного симптома.

Несмотря на объективно плохое состояние больного, характерные для ДТЗ суетливость и подвижность «приуменьшают» тяжесть процесса и заставляют врачей оценивать состояние как удовлетворительное при достаточно выраженной степени тиреотоксикоза.

Очень важно время появления одного симптома по отношению к другим, связанным с ним. Так, если избыточный рост волос у девочки на лице предшествует появлению нерегулярных месячных, мы, скорее всего, имеем дело с врожденной дисфункцией коры надпочечников, и напротив: если вначале появились нерегулярные менструации и лишь затем избыточное оволосение, то, скорее всего, это больная с синдромом поликистозных яичников.

Вследствие того что многие общие симптомы эндокринопатий сходны с таковыми при неэндокринных заболеваниях, жалобы больных неспецифичны. Например, жалобы на слабость звучат почти при всех эндокринных и нередко соматических заболеваниях.

По отношению к этим общим симптомам существует две явно ошибочные тенденции: отнесение общих симптомов, наблюдаемых при эндокринопатиях, к неэндокринным (чаще — нервно-психическим заболеваниям) и, напротив, настойчивый поиск эндокринопатий при неспецифических симптомах.

К общим симптомам, наблюдающимся при многих заболеваниях, в том числе эндокринных, относится изменение массы тела: снижение или повышение. При этом в целом наблюдается гипердиагностика эндокринопатий, особенно при ожирении значительной степени, когда алиментарно-конституциональное ожирение обычно объясняют какими-то серьезными эндокринными заболеваниями, игнорируя семейные стереотипы питания, факт систематического переедания и малой физической активности.

Увеличение массы тела может быть следствием отека или увеличения содержания жира. Увеличение массы тела более чем на 1 кг за сутки свидетельствует о накоплении жидкости. Избыточная длительная прибавка массы тела наблюдается также при отеках, встречающихся при диабетической нефропатии, гипотиреозе (микседема — «слизистый отек»), акромегалии. Отеки могут объяснять и неожиданную прибавку массы тела, несмотря на прогрессирующее ухудшение состояния, при тиреотоксикозе. При оценке симптома «избыточная масса тела» очень важно помнить, что менее чем в 5 % случаев ожирения в его основе лежат первично-эндокринные и

генетические заболевания. Снижение массы тела без изменения калорийности диеты обычно указывает на патологический процесс.

Одной из основных причин запаздывания диагностики гипотиреоза является невнимание к такой своеобразной жалобе, как тенденция к снижению температуры тела. Типично для таких больных то, что температура тела у них не бывает повышенной даже при простудных заболеваниях. Выраженная гипотермия ($<34^{\circ}\text{C}$) характерна для гипотиреоидной комы.

Напротив, среди врачей крайне распространена тенденция ошибочно и настойчиво искать тиреотоксикоз в большинстве случаев субфебрилитета и даже при фебрильной температуре. Действительно, повышение температуры тела до субфебрильных цифр может наблюдаться при тиреотоксикозе, но совершенно очевидно, что существует достаточно других причин появления субфебрильной температуры. Надо заметить, что фебрильная температура неосложненному тиреотоксикозу вообще не свойственна, но типична для тиреотоксического криза.

Для диабетической комы характерно понижение температуры тела, поэтому повышение температуры тела указывает на присоединение инфекции или развитие отека мозга.

3.2. Общий осмотр

Изменения кожи выявляются при целом ряде эндокринных заболеваний, заставляя заподозрить ту или иную эндокринную патологию уже на начальных этапах осмотра.

Кожные проявления эндокринопатий	
Симптом	Заболевание
Гиперпигментация, особенно в области лучезапястных суставов, ареол, гениталий, рубцов, слизистых оболочек, ладонных складок	• Болезнь Аддисона • Синдром Нельсона • Акудома (кортиколиберин/АКТГ-продуцирующая опухоль)
«Черный акантоз» (acanthosis nigricans) — симметрично расположенные ворсинчатые и бородавчатые разрастания аспидно-черного цвета, расположенные в области подмышечных впадин, промежности)	• Ожирение • Синдром поликистозных яичников • Особые формы сахарного диабета (например, липоатрофический диабет Лоренса) • HAIR-AN-синдром (hyperandrogenia + insulin resistance + acanthosis nigricans) (см. раздел 8.6) • Метаболический синдром (синдром X)
«Грязные локти» (симптом Бэра)	• Гипотиреоз • Болезнь (синдром) Иценко—Кушинга
Депигментация: генерализованная или локальная (витилиго)	• Пангипопитуитаризм • Часто — при аутоиммунной аддисоновой болезни (в сочетании с диффузной гиперпигментацией) • Диффузный токсический зоб • Гипопаратиреоз (аутоиммунный)
Грубая кожа: — сухая — сальная, потная	• Гипотиреоз • Акромегалия

Продолжение

Симптом	Заболевание
Стрии: — широкие, багровые, с кровоподтеками — узкие, розовые или «перламутровые»	• Болезнь (синдром) Иценко—Кушинга • Пубертатно-юношеский диспитуитаризм
Гирсутизм, часто в сочетании с вульгарными угрями (<i>acne vulgaris</i>)	Различные формы гиперандрогении (надпочечникового и яичникового генеза)
Алопеция	• Гипотиреоз • Гипопитуитаризм • Вирильный синдром • Тиреотоксикоз • Гипопаратиреоз
Липоидный некробиоз, «пятнистая го- лень», синдром диабетической стопы	Сахарный диабет

Гипертрофия и отечность слизистых оболочек при акромегалии приводят к нарушению проходимости носовых ходов и околоносовых полостей. Деструкция дна турецкого седла при опухолях гипофиза или некоторых формах «пустого» турецкого седла сопровождается развитием ликвореи. Утрата обоняния типична для синдрома Каллмана (особая форма гипогонадотропного гипогонадизма в сочетании с гипо- и аносмией).

Уже при первых словах, произнесенных больным, можно выявить некоторые характерные для эндокринопатий изменения: тихий, хриплый голос при гипотиреозе из-за отложения гликозаминогликанов и отека голосовых связок, барифония — низкий тембр голоса при вирильном синдроме. При тиреотоксическом кризе может быть нарушено произношение звуков, требующих прижатия языка к небу («р», «л»); тембр голоса меняется при акромегалии, при которой расширение околоносовых пазух придает ему резонирующий оттенок. При допубертатном развитии гипогонадизма тембр голоса у мужчины остается высоким. Тихий, слабый голос типичен для аддисонического и пангипопитуитарного кризов. Пигментация слизистой оболочки ротовой полости типична для первичной хронической надпочечниковой недостаточности.

3.3. Сердечно-сосудистая система

Поражение сердечно-сосудистой системы наблюдается при многих эндокринопатиях. Одним из эндокринных заболеваний, в клинической картине которого патология сердечно-сосудистой системы занимает ключевое место, является синдром тиреотоксикоза. Отечественный эндокринолог Н.А. Шерешевский писал, что «больной тиреотоксикозом — это прежде всего больной с заболеванием сердца». Так, постоянная синусовая тахикардия является наиболее частым симптомом тиреотоксикоза. Тенденция к увеличению пульсового давления, учащение сердцебиения при тиреотоксикозе сопровождаются своеобразным ощущением «усиленных» сердцебиений с видимой при осмотре пульсацией сонных артерий, брюшной аорты (особенно в тяжелых случаях у лиц со значительным снижением массы тела).

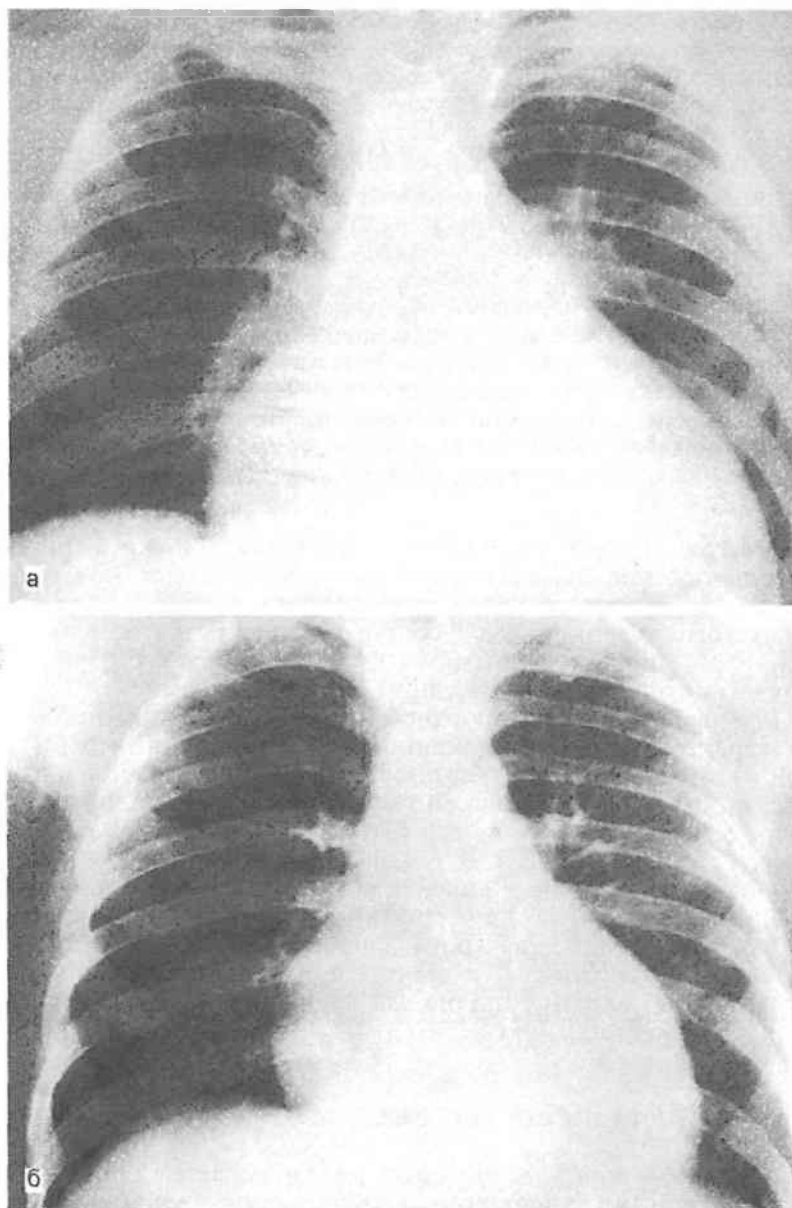


Рис. 3.1. Увеличение размеров сердца при гипотиреозе. Рентгенограммы органов грудной клетки.

а — до лечения; б — на фоне заместительной терапии L-тироксином.

При диффузном токсическом зобе и других формах тиреотоксикоза возможно развитие мерцательной аритмии, иногда являющейся единственным проявлением заболевания. Наличие мерцательной аритмии — один из важнейших признаков тяжелого тиреотоксикоза, ее развитие

более вероятно при предшествующем поражении миокарда (атеросклероз, пороки сердца).

Экстрасистолия наблюдается при тиреотоксикозе, но обычно встречается на фоне синусовой тахикардии. Экстрасистолия на фоне нормального ритма нетипична для тиреотоксикоза.

Пароксизмальная тахикардия (синусовая, наджелудочковая, с миграцией водителя ритма) характерна для феохромоцитомы — опухоли мозгового слоя надпочечников, сопровождающейся массивным выбросом в кровь катехоламинов.

Синусовая тахикардия типична для всех эндокринопатий, протекающих с дегидратацией (декомпенсированный гипокортицизм, диабетический кетоацидоз). Тахикардию при гиперкортицизме и сахарном диабете объясняют миокардиодистрофией, а также автономной кардиальной нейропатией с поражением блуждающего нерва.

Брадикардия характерна для гипотиреоза, но не является обязательным его признаком: как на начальных этапах заболевания (вследствие компенсаторной активации симпатoadреналовой системы, иногда с симпатoadреналовыми кризами), так и при развитии микседематозного сердца (недостаточность кровообращения) может наблюдаться даже тахикардия.

Постоянная артериальная гипертензия с высоким пульсовым давлением типична для тиреотоксикоза, преимущественно диастолическая гипертензия — для гиперальдостеронизма, синдрома Кушинга. Пароксизмальная артериальная гипертензия характерна для феохромоцитомы.

Артериальная гипертензия развивается вследствие поражения почек при сахарном диабете и гиперпаратиреозе. Артериальная гипертензия, равно как и гипотензия, может наблюдаться при первичном гипотиреозе.

Сочетание гиперлипидемии и артериальной гипертензии способствует развитию атеросклероза, инфаркта миокарда, инсульта (ожирение, первичный гипотиреоз, сахарный диабет, синдром Кушинга). Следует подчеркнуть, что при первичном гипотиреозе и синдроме Кушинга реальная частота инфарктов значительно ниже, чем могла бы быть, если исходить из данных о гиперлипидемии и гипертензии.

Уменьшение размеров сердца может быть выявлено при аддисоновой болезни, гипопитуитаризме, его увеличение — при гипотиреозе, а также при всех эндокринопатиях, протекающих с артериальной гипертензией.

Увеличение размеров сердца при первичном гипотиреозе связано не только с дилатацией полостей, но и с накоплением в полости перикарда богатой белками и гликозаминогликанами жидкости (рис. 3.1).

3.4. Система пищеварения

Значительное снижение аппетита отмечается при гиперпаратиреозе, гипопитуитаризме, кетоацидозе, менее выраженное — при гипотиреозе. Одним из важнейших симптомов гипокортицизма является снижение аппетита в сочетании с пристрастием к соленой пище. Тошнота и рвота характерны для диабетического кетоацидоза, а также выраженной декомпенсации гипокортицизма, гиперпаратиреоза.

Повышенный аппетит может выявляться при тиреотоксикозе, сахарном диабете, синдроме Кушинга, инсулиноме. Более сложное расстройство пищевого поведения происходит при нервной анорексии.

Затруднение глотания, преимущественно твердой пищи, может быть связано с диабетическим кетоацидозом, особенно у детей, или у больных с

аддисоническим, реже — тиреотоксическим кризом. Большой зоб также может быть причиной дисфагии.

Разлитые, небольшой интенсивности постоянные боли в животе достаточно характерны для гипокортицизма, гиперпаратиреоза.

Пептические рецидивирующие язвы с соответствующей клинической симптоматикой характерны для гиперпаратиреоза, синдрома Золлингера—Эллисона и могут осложняться желудочно-кишечными кровотечениями. При эндогенном синдроме Кушинга, вопреки распространенному убеждению, язвенная болезнь встречается не чаще, чем в популяции, хотя при приеме глюкокортикоидов в больших дозах могут возникать стероидные язвы.

Запор — симптом, встречающийся при многих эндокринных заболеваниях, таких как гипотиреоз, гиперпаратиреоз, гиперальдостеронизм, синдром Кушинга.

Ночная диарея может развиваться при гастроинтестинальной форме диабетической автономной невропатии. Постоянная диарея отмечается при карциноидных опухолях и медуллярной карциноме щитовидной железы, значительно реже — при синдроме Золлингера—Эллисона. При тиреотоксикозе может наблюдаться частый, плохо оформленный стул (гипердефекация), но не истинная диарея.

Значительные нарушения функции печени выявляются при крайне тяжелом тиреотоксикозе. Жировая дистрофия печени типична для длительного, плохо компенсированного сахарного диабета, экзогенно-конституционального ожирения. Уровень ферментов печени (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, γ -глутамилтранспептидазы) повышается при тиреотоксикозе, гипотиреозе, синдроме Кушинга.

3.5. Мочевыделительная система

Полиурия и никтурия часто наблюдаются у больных сахарным и несахарным диабетом, а также при гиперпаратиреозе, первичном гиперальдостеронизме. При диабетической автономной невропатии возникают поллакиурия, недержание мочи или ее задержка, связанные с поражением нервов, иннервирующих мочевыводящие пути. Недержание мочи и никтурия типичны для постменопаузальных урогенитальных расстройств.

Пиелонефрит чрезвычайно распространен у больных сахарным диабетом, и его обострения могут сопровождаться такими тяжелыми осложнениями, как формирование папиллярного некроза почек или карбункула почки. Одним из наиболее частых поздних осложнений сахарного диабета является диабетическая нефропатия.

Врожденные аномалии мочевыводящих путей типичны для синдрома Шерешевского—Тернера и других генетических синдромов, сопровождающихся поражением эндокринной системы.

Нефролитиаз и нефрокальциноз осложняют первичный гиперпаратиреоз, синдром Кушинга. Реже камни мочевых путей встречаются у больных с акромегалией, тиреотоксикозом.

3.6. Репродуктивная система

Половые расстройства (изменение либидо, эректильная дисфункция) являются основанием для эндокринологического осмотра, но лишь у небольшого числа больных с подобными отклонениями выявляется реальная эндо-

кринная патология. Эректильная дисфункция типична для длительно существующего и плохо компенсированного сахарного диабета, осложненного развитием автономной невропатии и микроангиопатии, а также является нередким симптомом у больных с гипокортицизмом, гипопитуитаризмом.

Гиперпролактинемия любой этиологии, в том числе и лекарственная, ведет к снижению либидо у лиц обоего пола, аменорее и бесплодию у женщин, к олиго- или азооспермии, а также эректильной дисфункции у мужчин.

Аменорея типична для дисгенезии яичников, синдромов рефрактерных и истощенных яичников, синдрома тестикулярной феминизации (синдрома тотальной нечувствительности к андрогенам), врожденной дисфункции коры надпочечников, гиперпролактинемии. Аменорея может развиваться и при любом эндокринном заболевании, не сопровождающемся первичным поражением гонад (синдром Кушинга, гипопитуитаризм, тиреотоксикоз и гипотиреоз), психосоматических заболеваниях, например нервной анорексии.

Метроррагии (асиклические маточные кровотечения) типичны для гиперэстрогенных состояний (текома, гранулезоклеточная опухоль яичников, кортикоэстрома, синдром поликистозных яичников).

Те же причины, которые ведут к аменорее и олигоменорее, обуславливают и бесплодие.

Под влиянием избытка андрогенов у женщин развивается вирильный синдром, включающий, кроме комплекса описанных кожных проявлений, уменьшение молочных желез и гипертрофию клитора.

Если воздействие андрогенов на женский организм началось во внутриутробном периоде, наружные половые органы ребенка будут сформированы по мужскому типу.

Половое созревание считается преждевременным, если оно началось у девочек до 7 лет и у мальчиков до 9 лет. Оно может быть следствием гормонально-активных опухолей, воспалительных и травматических поражений головного мозга, конституциональных нарушений.

Избыточные размеры грудных желез у мужчин могут быть обусловлены истинной гинекомастией, т.е. патологическим или физиологическим чрезмерным развитием железистой ткани грудной железы. Физиологическая гиперплазия типична для пубертатного периода здоровых мальчиков с умеренным избытком массы тела. Гинекомастия считается ложной, если обусловлена гиперплазией жировой ткани — липомастией, которая наблюдается при многих формах ожирения (см. раздел 9.7).

Патологическая гинекомастия, с которой достаточно часто приходится встречаться эндокринологу, может быть следствием эндокринных, ге-

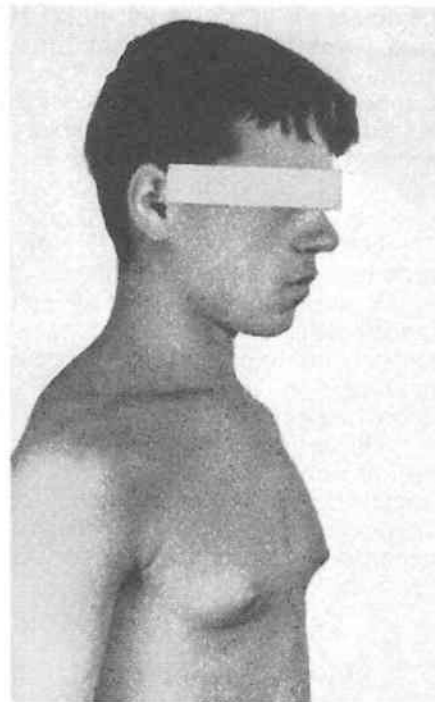


Рис. 3.2. Гинекомастия.

нетических и соматических заболеваний. Ее причиной являются кортикоэстроны, реже смешанные опухоли надпочечников, или казуистически редко — синдром Кушинга, а также опухоли яичек или печени, цирроз печени, тиреотоксикоз. Гинекомастия типична для синдрома Клайнфелтера или синдрома Рейфенштейна. Она может развиваться вследствие приема различных препаратов: эстрогенов, андрогенов, нейролептиков, хорионического гонадотропина, а также наркотических веществ (рис. 3.2).

Очень редко причиной гинекомастии и/или галактореи у мужчин является гиперпролактинемия.

У женщин чрезмерное увеличение грудных желез — гигантомастия (мегаломастия, макромастия) практически никогда не бывает связана с первичной эндокринной патологией, а является отражением нарушенной рецепции к половым гормонам и, возможно, гормону роста и пролактину. Описаны случаи гигантомастии при первичном гипотиреозе.

Не связанная с родами лакторея обычно вызвана повышенной (постоянной или транзиторной) секрецией пролактина, но может быть и отражением нервно-рефлекторных воздействий. Гиперпролактинемия с соответствующей клинической симптоматикой может наблюдаться и у больных с первичным гипотиреозом — синдром Ван-Вика—Хеннеса—Росса (см. раздел 5.8).

3.7. Опорно-двигательный аппарат

Нарушение роста у детей (резкое отставание или, наоборот, ускорение) чаще всего является серьезным признаком ряда заболеваний и требует консультации эндокринолога. Для оценки динамики роста и массы тела у детей следует применять так называемые перцентильные таблицы.

Перцентильные таблицы, точнее перцентильные графические стандарты (перцентильные кривые), широко используют в ежедневной практической работе педиатры-эндокринологи для оценки роста и массы тела детей, длины конечностей и их диаметра, окружности грудной клетки, размеров головы и лица, скорости увеличения размеров тела и т.п.

Перцентильные кривые представляют собой результат массовых продольных исследований детей от рождения до 18 лет. На перцентильных кривых по оси абсцисс отложен возраст ребенка в годах, по оси ординат — значения соответствующего признака. По оси абсцисс каждый годичный отрезок разбит на 12 частей (по числу месяцев). Ось ординат представляет собой часть вариационного ряда с минимальным и максимальным значениями, соответствующая значению признака в 3 % случаев. На графическую плоскость нанесены кривые, площадь под которыми (интеграл кривой) соответствует 3, 10, 25, 50, 75, 90 и 97 % всех наблюдений. Данные значения — 3, 10, 25, 50, 75, 90 и 97 — получили название перцентилей (рис. 3.3, а, б).

Для получения достоверных результатов особое значение приобретает точность измерений. Необходимо следить за положением осей ног и головы измеряемого: нижний край глазницы и козелок уха должны находиться на одном уровне. Из-за естественной осанки длина тела при измерении антропометром получается на 1—1,5 см меньше, чем при использовании деревянного ростомера.

Необходимо также принять во внимание, что измерения следует проводить в одно и то же время суток: так, даже естественная физическая нагрузка

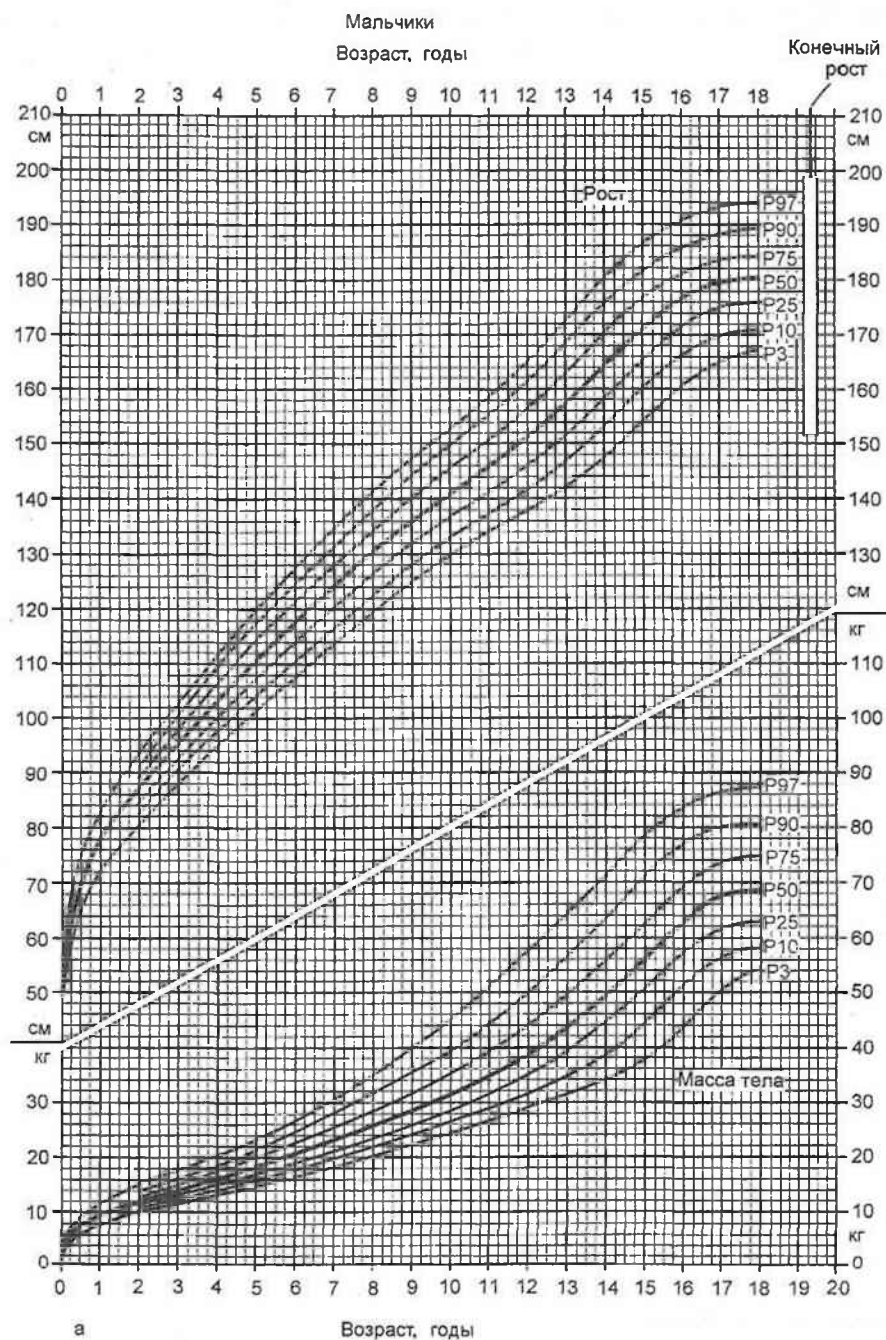


Рис. 3.3. Перцентильные кривые роста (вверху), массы тела (внизу) у мальчиков (а) и девочек (б) [Hesse V. et al., 1996].

Перцентили роста (P97, P90, P75, P50, P25, P10, P3) представляют собой отклонения от медианы (50-й перцентиль). 97-й и 3-й перцентили являются верхней и нижней границами нормы.

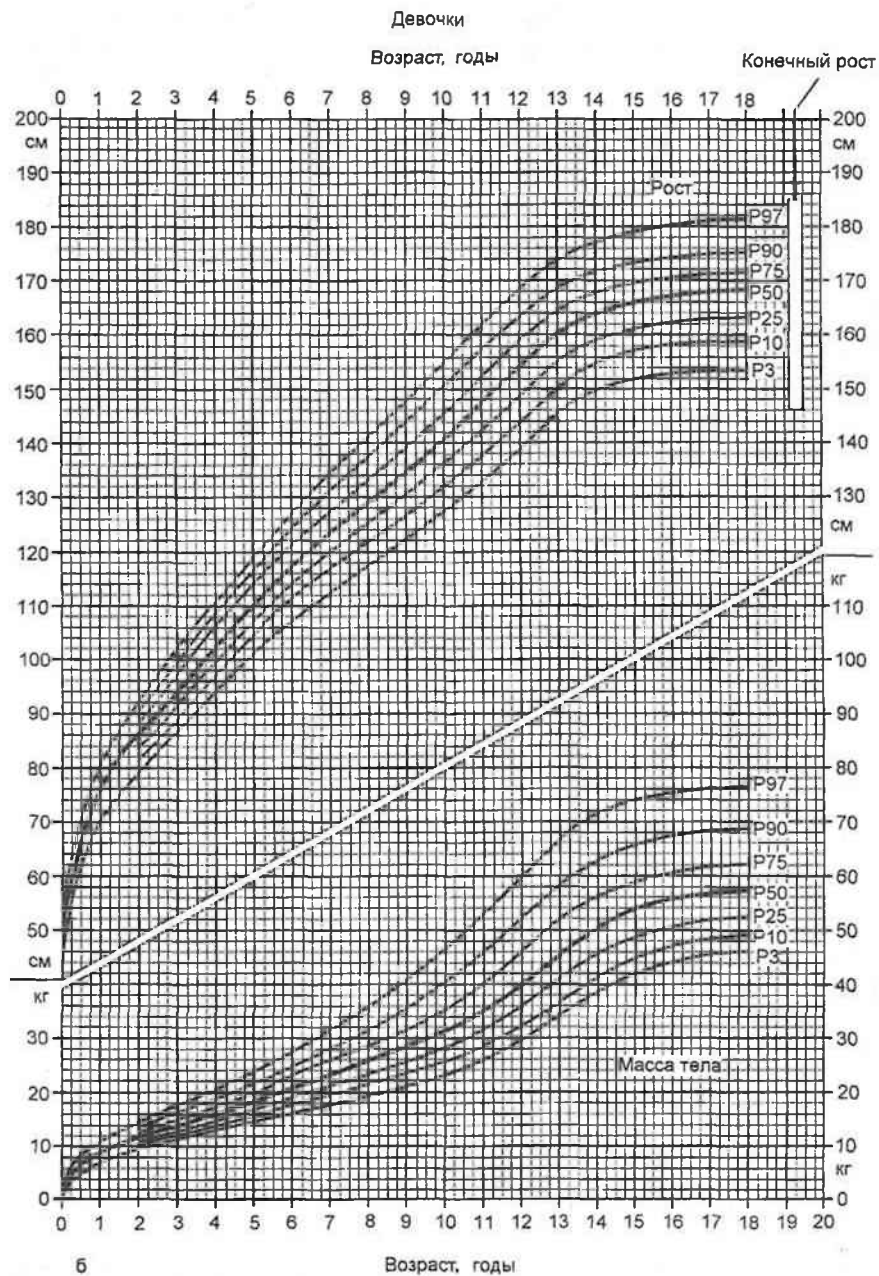


Рис. 3.3. Продолжение.

ка, например ходьба в течение дня, приводит к уменьшению длины позвоночного столба на 1,5—2 см, которые восстанавливаются во время сна.

Длину маленького ребенка измеряют с помощью специального ростомера в положении лежа. Ребенка укладывают на спину на доску головой к не-

подвижной стойке, ориентируя плоскость глазницы-козелка вертикально. Затем выпрямляют ноги ребенка и придвигают к ступням подвижный брусок. Длину тела измеряют с точностью до 0,1 см.

Окружность грудной клетки также измеряют с точностью до 0,1 см прорезиненной сантиметровой лентой (доли сантиметра определяют на глаз). Сзади лента проходит под нижними углами лопаток, спереди у мальчиков — по нижнему краю ареолы, у девочек — на уровне нижнего края IV ребра, что соответствует основанию молочных желез.

Интерпретация результатов основана на положении изучаемого признака в пределах вариационного ряда. Если значение признака находится в пределах 10-го и 90-го перцентиля, то можно сказать о среднестатистической норме. Если значение выходит за эти пределы, однако не превышает 97-го и 3-го перцентилей, то эти дети подлежат пристальному наблюдению. Значения признаков, выходящие за пределы 3-го и 97-го перцентилей, свидетельствуют о нарушении роста и развития.

Низкорослость или даже карликовость наблюдается у детей при гипопитарном нанизме, гипотиреозе, плохо компенсированном сахарном диабете, пангипопитуитаризме, гиперкортицизме, синдроме Тернера.

Очень характерная динамика роста регистрируется у детей с врожденной дисфункцией коры надпочечников: они рождаются крупными, с длиной тела на верхней границе нормы, быстро растут, опережая сверстников, до 10—12 лет, а затем в связи с закрытием зон роста их рост прекращается, и в конечном итоге эти больные остаются низкорослыми, с непропорционально длинным туловищем (рис. 3.4).

Высокорослость типична для гигантизма, развившегося вследствие аденомы гипофиза, продуцирующей избыточное количество гормона роста, а также для первичного гипогонадизма (например, для синдрома Клайнфелтера типична диспропорциональная высокорослость с чрезмерной длиной нижних конечностей).

Увеличение мягких тканей лица, увеличение кистей и стоп, прогнатизм характерно изменяют внешность больных с акромегалией.

Потеря кальция костной тканью (остеопороз, остеопения) наблюдается при многих эндокринопатиях: эндо- и экзогенном гиперкортицизме, гиперфосфатазии взрослых, гипогонадизме, дисгенезии гонад, в постменопаузальном периоде, при продолжительном тиреотоксикозе, осложненном сахарным диабетом.

Укорочение IV пястных костей типично для псевдогипопаратиреоза и синдрома Тернера.

При гиперпаратиреозе нарушения структуры кости имеют широкий спектр: от выраженного фиброзно-кистозного остеита с множественными переломами до диффузного остеопороза.

При акромегалии чрезмерный рост кости с разрушением суставной поверхности ведет к артриту. Катаболизм кости в сочетании с невропатией



Рис. 3.4. Низкорослость у девочки 17 лет с вирильной формой врожденной дисфункции коры надпочечников, дефицит 21-гидроксилазы (P450c21).

нижних конечностей является одной из причин формирования сустава Шарко при сахарном диабете (синдром диабетической стопы).

Миопатические синдромы и нарушения моторной функции могут наблюдаться при тиреотоксикозе, гипотиреозе, гиперкортицизме, нарушениях фосфорно-кальциевого обмена.

При тиреотоксикозе особенно заметна слабость мышц тазового пояса и бедер, сопровождающаяся мышечной атрофией, реже атрофируются мышцы плеча и предплечий. Тиреотоксическая артропатия развивается как в результате нарушения обмена белков кости, так и, возможно, вследствие сопутствующих иммунных изменений. При гипотиреозе может быть миопатия без атрофии мышц, но может наблюдаться и гипертрофическая миопатия (синдромы Хоффмана, Дебре—Семелена).

Для миопатии при гиперкортицизме, длительно существующей акромегалии характерна слабость, преимущественно проксимальной мускулатуры.

Атрофия мышц возможна и при гиперпаратиреозе, гипофосфатемическом рахите, остеомалации. Мышечная слабость из-за дефицита половых гормонов наблюдается при различных формах гипогонадизма.

Эпизодические приступы мышечной слабости наблюдаются при первичном гиперальдостеронизме, синдроме Барттера, реже — при тиреотоксикозе. Локальная атрофия мышц может наблюдаться при сахарном диабете.

Хайропатия — поражение суставов кистей — типична для сахарного диабета I типа.

3.8. Центральная и периферическая нервная система

Растущая опухоль гипофиза, оказывая давление на твердую мозговую оболочку, обуславливает головную боль, которая может прекратиться после разрыва последней.

Сдавление растущей опухолью зрительного перекреста (chiasma opticum) ведет к формированию так называемого хиазмального синдрома (рис. 3.5). Реже, при повреждении или сдавлении гипоталамуса, могут появляться сонливость, гиперфагия, жажда, полиурия, гипертермия. При фронтальном росте опухоли возможно появление эпилепсии, при поражении обонятельного тракта — anosmia, при росте опухоли в сторону кавернозных синусов поражаются III—VI пары черепных нервов, что приводит к птозу, диплопии, офтальмоплегии, снижению слуха.

Остро возникающая головная боль в сочетании с хиазмальным синдромом встречается при кровоизлиянии в гипофиз. Внутрочерепная гипертензия и синдром «пустого» турецкого седла сопровождаются постоянными головными болями, головокружением.

Судорожный синдром наблюдается при гипопаратиреозе, гипогликемии, гипотиреозе, аддисоновой болезни, гипопитуитаризме, синдроме неадекватной секреции АДГ.

При гипопитуитаризме и гипотиреозе могут развиваться депрессии и иногда психозы с галлюцинациями, параноидным поведением, деменцией. Развитие психоза возможно и при гипер- и гипокортицизме, тиреотоксикозе.

Депрессия, заторможенность, эмоциональная неустойчивость, эйфория возможны при гиперкортицизме, заторможенность типична для гипотиреоза; выраженные ипохондрические черты приобретают больные с гипопаратиреозом.

Невропатия — одно из наиболее распространенных хронических осложнений сахарного диабета; чаще наблюдают полиневропатии. Увеличе-

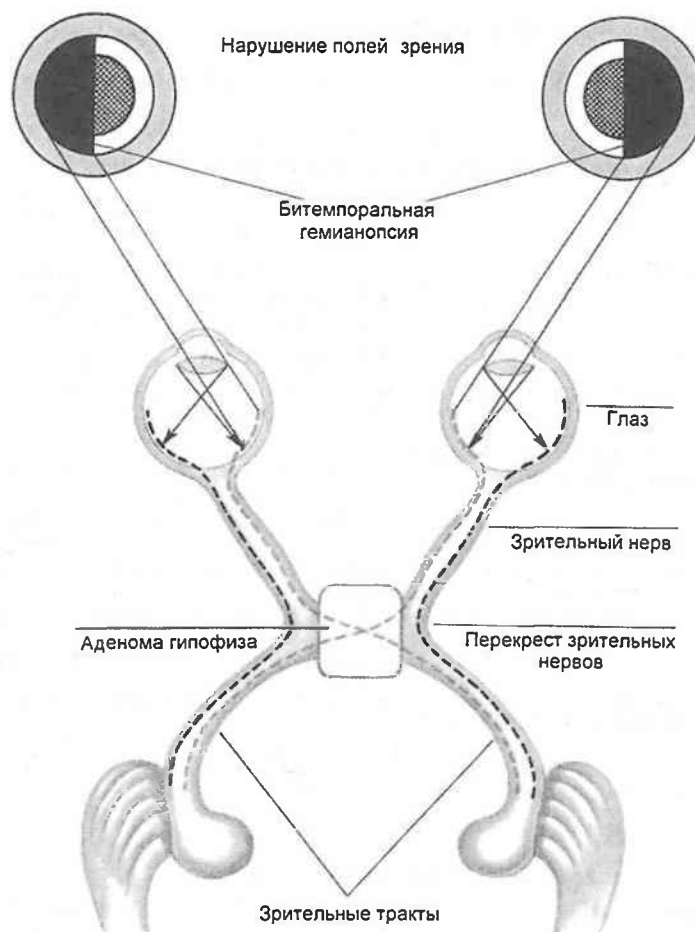


Рис. 3.5. Формирование хиазмального синдрома (битемпоральная гемианопсия) при экстракapsлярном росте аденомы гипофиза.

ние времени расслабления мышц (замедление рефлексов) типично для гипотиреоза, аддисоновой болезни и синдрома неадекватной секреции АДГ. Изредка преходящие невропатии отмечают при инсулиномах.

Дистальная часть срединного нерва сдавливается на уровне запястья утолщенной (при акромегалии) или разбухшей (из-за избытка гликозаминогликанов при гипотиреозе) соединительной тканью, что ведет к формированию карпального туннельного синдрома, выражающегося в онемении, покалывании и боли в $\frac{2}{3}$ ладонной поверхности пальцев со стороны лучевой кости. Может формироваться нарушение отведения и противопоставления большого пальца.

Редким осложнением тиреотоксикоза являются тиреотоксические парезы и параличи.

Метаболические и сосудистые изменения в коре большого мозга в сочетании с прямым влиянием ряда гормонов на центральную нервную систему ведут к формированию энцефалопатий — тиреотоксической, диабетической, стероидной.

3.9. Изменения зрения и слуха

Большинство эндокринных заболеваний сопровождается изменениями функции органа зрения.

Изменения функции органа зрения при эндокринопатиях	
Симптом	Заболевание (состояние)
Боль в глазных яблоках	• Эндокринная офтальмопатия • Глаукома/иридоциклит при сахарном диабете, гиперкортицизме
Острая миопия	• Гипергликемия
Гиперметропия (острая, преходящая)	• Сахарный диабет в начале сахаропонижающей терапии
Стойкое снижение зрения вследствие:	
— диабетической пролиферативной ретинопатии	• Длительно существующий, плохо компенсированный СД
— пигментной атрофии зрительных нервов	• Синдром Лоренса—Муна—Барде—Бидля
— атрофии зрительного нерва от сдавления	• Опухоли гипофиза с супраселлярным ростом • Супраселлярные внегипофизарные опухоли • Тяжелая эндокринная офтальмопатия
Битемпоральная гемианопсия, асимметричные нарушения полей зрения	• Опухоли с супраселлярным ростом
Гемералопия	• Гипотиреоз
Катаракта, помутнение хрусталика	• Сахарный диабет • Гипопаратиреоз • Гипотиреоз
Кровоизлияние в стекловидное тело	• Сахарный диабет
Периорбитальный отек мягких тканей	• Эндокринная офтальмопатия • Гипотиреоз • Акромегалия
Хемоз конъюнктивы, припухлость век	• Эндокринная офтальмопатия
Увеличение слезных желез	• Акромегалия
Выпадение волос в области латеральных участков бровей	• Гипотиреоз • Гипопаратиреоз
Тотальное выпадение бровей	• Гипопаратиреоз
Офтальмоплегия, диплопия	• Гипопаратиреоз • Опухоли гипофиза, растущие в кавернозные синусы • Эндокринная офтальмопатия • Злокачественная миастения • Диабетическая офтальмоплегия с поражением III и IV пар черепных нервов • Инсулинома
Резкое выпячивание глазного яблока (экзофтальм)	• Эндокринная офтальмопатия
Кератит, кератоконъюнктивит	• Эндокринная офтальмопатия • Сахарный диабет • Гиперпаратиреоз

Продолжение

Симптом	Заболевание (состояние)
Кальцинаты в тканях век и в бульбарной конъюнктиве	• Гиперпаратиреоз
Ангиопатия	• Акромегалия • Первичный гиперальдостеронизм • Синдром Кушинга • Феохромоцитома • Сахарный диабет
Отек диска зрительного нерва	• Эндокринная офтальмопатия • Гипопаратиреоз • Синдром «пустого» турецкого седла • Феохромоцитома
Глаукома	• Сахарный диабет • Эндокринная офтальмопатия (редко)
Косоглазие	• Йод-дефицитное состояние
Конъюнктивит	• Постменопауза (вследствие кохлеарного неврита)

Одна из редких врожденных форм энзимопатий — зоб Пендера — характеризуется сочетанием гипотиреоза и тугоухости. Снижение слуха также типично для детей, внутриутробное развитие которых проходило в условиях выраженного йодного дефицита.

4.1. Методы определения гормонов

До конца 60-х годов, т.е. до широкого внедрения в клиническую практику радиоиммунного и иммуноферментного анализа, единственным методом определения уровня гормонов был биологический, основной принцип которого заключался в том, что в биологическую систему (животное, орган, ткань) вводятся известные количества изучаемого гормона. Затем строится стандартная кривая, отражающая специфическое действие этого гормона, и на этой же системе сравнивают активность неизвестной пробы с известной. Так, пролактин дозозависимо стимулирует рост эпителия зоба голубей, тестостерон стимулирует рост предстательной железы у неполовозрелых и кастрированных крыс. Внедрение радиоиммунных, а затем иммуноферментных методов стало базой для значительного совершенствования диагностики эндокринопатий. Однако полностью необходимость в биологических исследованиях не отпала, поскольку существуют ситуации, при которых иммунологические свойства гормона сохранены, а биологические нарушены. Наиболее используемыми в клинической практике методами определения гормонов являются радиоиммунный, иммунорадиометрический, радиорецепторный анализ, а также нерадиоактивные методики.

Радиоиммунный анализ (РИА) определения гормонов, значение которого для эндокринологии сравнивается со значением открытия телескопа для астрономии, был впервые разработан Соломоном Берсоном и лауреатом Нобелевской премии Розалин Ялоу. В основе РИА, как и других радиолигандных методов, лежит конкурентное связывание меченных радиоактивной меткой и немеченых веществ со специфическими лигандами. Если в систему, содержащую неизвестные количества исследуемого вещества, например гормона (Γ), добавляются антитела (At), образуется комплекс гормон—антитело (Γ — At). Если, помимо этого, в систему добавить меченый (например, ^{125}I) гормон (Γ''), то исследуемый гормон (Γ) и меченый ^{125}I гормон (Γ'') начинают конкурировать за антитело (At) (рис. 4.1). Если в систему вносится фиксированное количество Γ'' , то количество комплексов Γ'' — At будет определяться количеством исследуемого гормона. Затем комплексы Γ'' — At отделяются с помощью различных методов (например, преципитация), по радиоактивности преципитата определяется число связавшегося Γ'' , после чего по стандартной кривой определяется количество исследуемого гормона (рис. 4.2). Для построения стандартных кривых используются растворы, содержащие известные количества немеченого гормона. Преимуществами РИА являются высокая чувствительность, позволяющая определить ничтожно малые количества вещества (10^{-9} — 10^{-12} г/мл), высокая специфичность, точность и воспроизводимость, а также простота выполнения. Недостатком метода является использование радиоактивных изотопов, что определяет ограниченный срок годности тест-наборов (рис. 4.3).

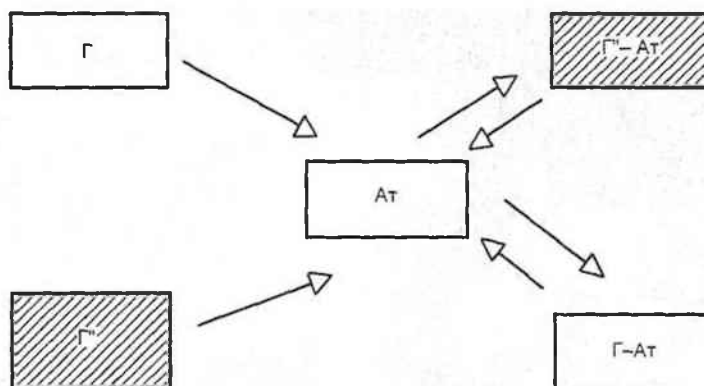


Рис. 4.1. Конкурентное связывание меченного радиоактивной меткой и немеченого гормона со специфическими антителами при радиоиммунном анализе (объяснения в тексте).

Г — гормон; Г' — гормон, меченный радиоактивной меткой; Ат — специфические антитела; Г-Ат и Г'-Ат — комплексы гормон — антитело.

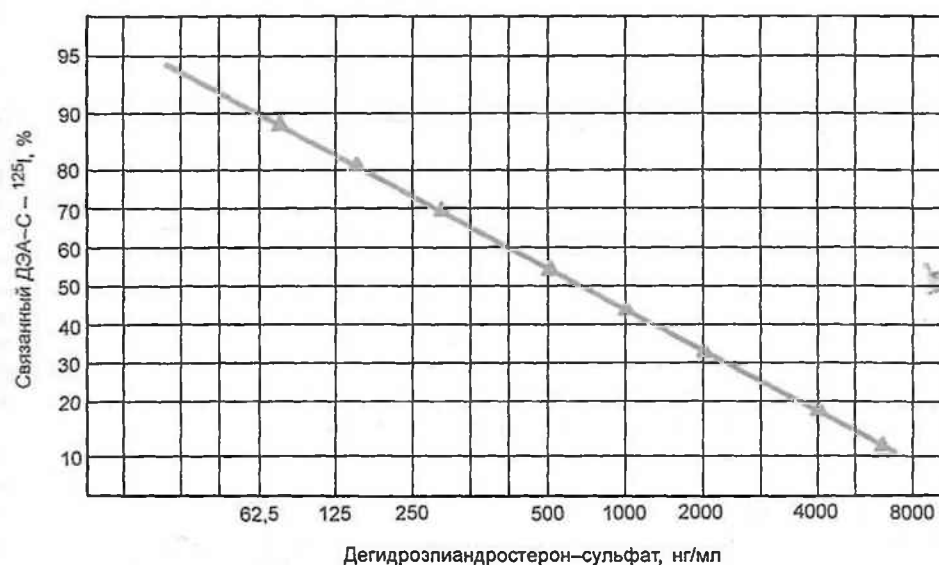


Рис. 4.2. Стандартная калибровочная кривая радиоиммунного анализа дегидроэпандростерона-сульфата (ДЭА-С).

Иммунорадиометрический анализ (ИРМА) по сути представляет собой модификацию РИА, в которой радиоактивной меткой маркируется не антиген (гормон), а специфические антитела.

При проведении **радиорецепторного анализа (РРА)** вместо антител к гормонам используются их собственные рецепторы. Помимо радиоактивной метки, в качестве маркеров в гормональном анализе могут использоваться ферменты (иммуноферментный анализ) и люминесцирующие субстанции (люминесцентный анализ). Неизотопные метки более стабильны,



Рис. 4.3. Стандартные радиоиммунные тест-наборы для определения содержания гормонов.

чем радиоизотопные, что определяет широкое внедрение нерадиоактивных методов в клиническую практику.

Помимо радиоиммунного анализа, не утратили значения и **химические методы** определения ряда веществ (обычно это метаболиты гормонов и их предшественников). Так, с помощью химических реакций определяют метаболиты адреналина и норадреналина (ванилилминдальная кислота), дофамина (гомованиловая кислота) и серотонина (5-гидроксииндолилуксусная кислота) в моче.

Большинство описанных методов гормонального анализа представляет собой сложный многоступенчатый иммунохимический или химический процесс. Выделяется несколько групп факторов, которые могут привести к ложным результатам гормонального исследования:

- *неспецифические факторы* (связывание антител *in vitro* во многом зависит от температуры, pH среды и других показателей),
- *перекрестно реагирующие субстанции* (иммунологические аналогичные субстанции могут перекрестно реагировать с лигандами (антителами), особенно при использовании поликлональных антител; типичный пример — перекрестное реагирование антител к лютеинизирующему гормону (ЛГ) с хорионическим гонадотропином (ХГ),
- *циркулирующие предшественники и фрагменты гормонов*, которые конкурируют за связывание с биологически активными гормонами (при исследовании уровней АКТГ, паратгормона, гастрина),
- *циркулирующие аутоантитела* (редко к эндогенному тироксину и трийодтирону, чаще к тиреоглобулину),
- *гетерофильные антитела* (против тиреотропного гормона, α -фетопротеина, хорионического гонадотропина),
- *попадание в тест-систему тканевых экстрактов и ферментов*,

- феномен «выбивания» (англ. hook-phenomenon): при очень высокой концентрации исследуемого гормона (антигена) при ряде методик (особенно сэндвич-РИА) результаты могут оказаться ложноотрицательными, т.е. уровень гормона будет определен как нормальный или даже сниженный.

Качество любого лабораторного метода оценивается по таким стандартным параметрам, как воспроизводимость, правильность, специфичность и чувствительность. Под **воспроизводимостью** понимают степень соответствия результатов повторных определений в одном и том же материале. Другими словами, воспроизводимость будет зависеть от того, насколько будут различаться результаты нескольких исследований одного и того же образца, проведенных оцениваемым методом. Воспроизводимость зависит от случайных погрешностей.

Под **правильностью** понимают соответствие среднего значения результатов повторных определений одного и того же материала должной величине. Правильность зависит от систематических погрешностей (неспецифичность метода, неправильность построения калибровочной кривой и т.п.).

Под **специфичностью** понимают возможность при помощи данного метода измерять лишь тот компонент, для определения которого он предназначен. Так, определение уровня интактного паратгормона является специфическим методом, поскольку он не дает перекрестных реакций с предшественниками и продуктами деградации паратгормона. По аналогии со специфичностью метода часто используется понятие «диагностическая специфичность» того или иного исследования или симптома. Так, исследование уровня антител к тиреоглобулину не является специфичным исследованием при диагностике аутоиммунного тиреоидита, поскольку указанные антитела могут определяться и при других аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы, и в норме. Определение циркулирующих антител к 21-гидроксилазе (P450c21) является высокоспецифичным исследованием при диагностике аддисоновой болезни (первичного гипокортицизма) аутоиммунного генеза, поскольку указанные антитела не обнаруживаются при других заболеваниях надпочечников и лишь в минимальном проценте случаев у здоровых людей и больных с другими аутоиммунными заболеваниями. К неспецифичным симптомам относятся общая слабость (тиреотоксикоз, сахарный диабет I типа; надпочечниковая недостаточность), прибавка массы тела (гипотиреоз, синдром Кушинга, экзогенно-конституциональное ожирение), нарушение менструального цикла (большинство эндокринопатий). Увеличение размеров носа, ушей, надбровных дуг, размеров рук и ног у взрослого человека является специфическим симптомом акромегалии.

Под **чувствительностью** метода понимают возможность выявлять наименьшие колебания концентрации вещества. Классическим примером является диагностическая ценность низко- и высокочувствительных методов определения уровня тиреотропного гормона (ТТГ). Ранее использовавшийся низкочувствительный метод не давал возможности различить уровни ТТГ в нижнем диапазоне, что не позволяло его использовать для диагностики тиреотоксикоза. Другими словами, подавленный (низкий) при тиреотоксикозе уровень ТТГ с помощью низкочувствительного метода был неотличим от уровня, соответствующего нижней границе нормы. Для диагностики тиреотоксикоза в обязательном порядке проводились дополнительные определения уровней тиреоидных гормонов (тироксин, трийодтиронин). В диагностике первичного гипотиреоза, при котором имеет место повышение уровня ТТГ, низкочувствительный метод имел самостоятельное значе-

ние. Высокочувствительный метод лишен этих недостатков и позволяет выявлять колебания уровня ТТГ в любом диапазоне, что делает его методом первого уровня для определения функционального состояния щитовидной железы.

4.2. Интерпретация результатов гормональных исследований

Благодаря совершенствованию и широкому внедрению в клиническую практику гормональных исследований постановка диагноза и контроль за лечением заболеваний эндокринных желез, с одной стороны, существенно облегчились, с другой стороны, это повлекло за собой ряд диагностических проблем. Прежде всего речь идет о ситуациях, при которых имеется расхождение данных клинической картины с пограничными гормональными сдвигами. Для того чтобы избежать диагностических ошибок, необходимо учитывать ряд ключевых принципов интерпретации результатов гормональных исследований. При изучении функционального состояния желез используются следующие методические подходы:

- определение исходного (базального) уровня того или иного гормона;
- определение уровня гормона в динамике с учетом циркадного ритма его секреции;
- определение уровня гормона в условиях функциональных проб.

Определение базального уровня гормонов, как правило, имеет диагностическое значение в том случае, если развернутой клинической картине предполагаемого заболевания соответствует явное патологическое отклонение гормональных показателей. Так, при развернутой клинической картине акромегалии обнаружение многократно повышенного уровня гормона роста (ГР) практически подтверждает диагноз. В большинстве случаев уровень гормона регулируется механизмом отрицательной обратной связи в соответствии с уровнем контролируемого им параметра («диагностические пары»). Обратная связь может иметь место между гормонами, принадлежащими к одной системе, как кортизол и АКТГ, или между гормоном и его биологическим эффектором, как, например, для паратгормона и кальция. Изолированное рассмотрение данных показателей может стать причиной ошибочного заключения (рис. 4.4, 4.5).

Уровни большинства гормонов имеют характерную суточную динамику (циркадный ритм секреции). Типичными примерами в этом плане являются кортизол, пролактин и гормон роста, ритм секреции которых определяется циклом сон—бодрствование. Так, во время сна наблюдается увеличение уровня пролактина; пик секреции гормона роста приходится на первые часы сна, тогда как уровень кортизола в это время очень низкий.

Большинство гормонов циркулирует в крови в связанном с белками-переносчиками состоянии. В ряде случаев происходит изменение степени связывания гормона с его переносчиками, что будет сказываться на результатах гормонального исследования. В первую очередь об этом следует помнить, если используются методы определения уровня общего (свободный + связанный) гормона. Так, при беременности уже через несколько недель после зачатия сывороточный уровень тироксинсвязывающего глобулина прогрессивно повышается в результате стимуляции его синтеза в печени значительным количеством эстрогенов. Повышение степени связывания тироксина приводит к компенсаторной гиперфункции щитовидной желе-

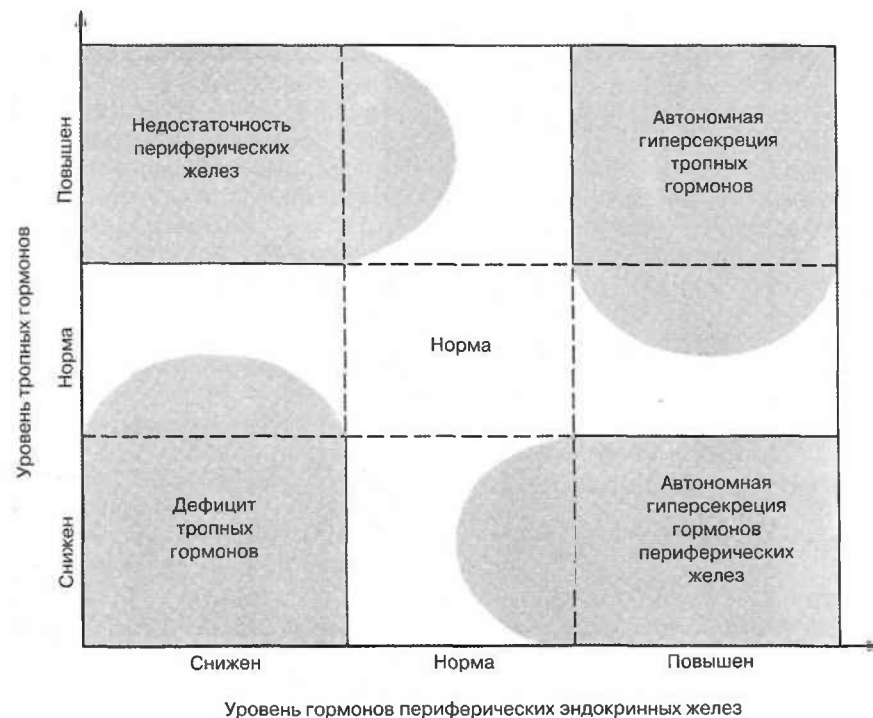


Рис. 4.4. Определение уровня поражения эндокринных желез по диагностическим парам.

зы, для обеспечения поддержания физиологического уровня свободного биологически активного тироксина. В результате содержание общего тироксина и трийодтиронина к 20-й неделе беременности значительно повышается, что в ряде случаев приводит к ошибочному установлению диагноза тиреотоксикоза. Решающим в таких случаях оказывается исследование уровня свободных (несвязанных) гормонов.

При обнаружении пограничных гормональных сдвигов перед врачом встают две проблемы. Во-первых, необходимо выяснить, имеется ли в данном случае заболевание. Если этот вопрос решен положительно, закономерно возникает второй: есть ли необходимость в терапевтическом вмешательстве. Так, при обнаружении пограничного повышения уровня кальция в плазме крови, используя современные высокоточные методы определения содержания интактного паратгормона, нередко удается выявить субклинически текущий первичный гиперпаратиреоз. Если заболевание выявлено у пациента в пожилом возрасте и при этом оно не имеет никаких клинических проявлений, то оперативное лечение, как правило, не показано. Аналогичным образом обнаружение у пожилых пациентов, имеющих сопутствующую ИБС и нарушения ритма сердца, субклинического гипотиреоза (пограничное увеличение уровня ТТГ при нормальном содержании тиреоидных гормонов), как правило, не требует назначения заместительной терапии L-тироксинном.

В клинической практике нередко возникают обратные ситуации, когда при развернутой клинической картине того или иного эндокринного забо-

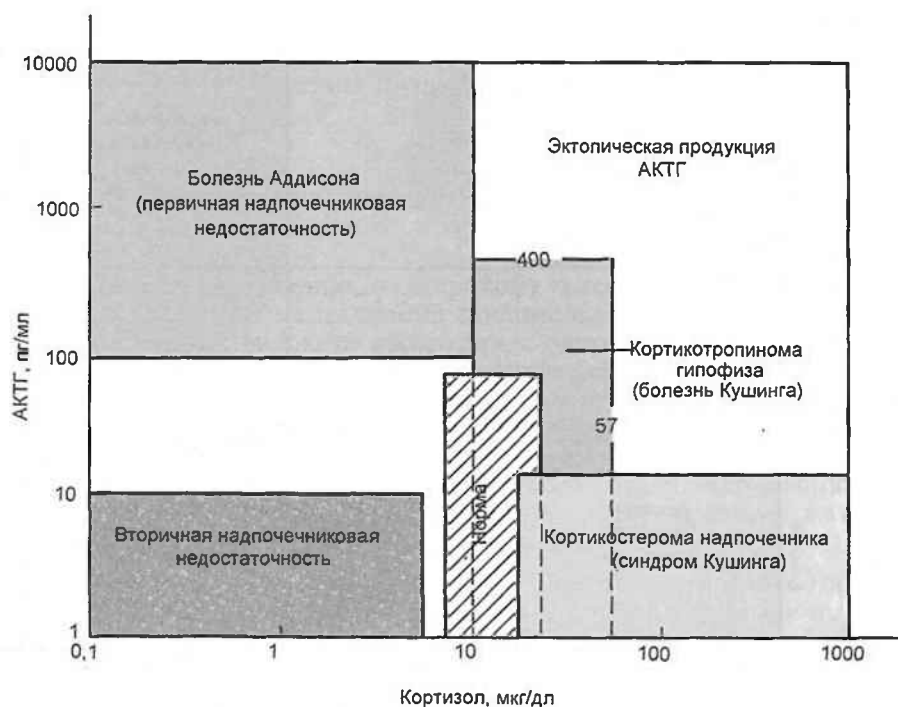


Рис. 4.5. Интерпретация результатов исследования концентрации АКТГ и кортизола при заболеваниях надпочечников [Snow K. et al., 1992].

ления не удастся обнаружить характерного изменения уровня гормонов. Прежде всего это связано с пульсаторным характером гормональной секреции. Так, при акромегалии активность заболевания коррелирует с уровнем гормона роста достаточно слабо. Нередко пациенты с клинически манифестной акромегалией имеют нормальный базальный уровень гормона роста. Диагностическая проблема в данном случае может быть решена с помощью функциональных тестов (с глюкозой) или с помощью определения уровня соматомедина С (инсулиноподобного фактора роста 1). В отличие от гормона роста уровень последнего подвержен незначительным колебаниям, и единственным заболеванием и состоянием, при котором у взрослых обнаруживается повышение уровня соматомедина С, является акромегалия. Нормальный уровень соматомедина С — это важнейший критерий адекватности лечения акромегалии. Аналогичным образом при сахарном диабете уровень гликемии не позволяет судить о степени компенсации заболевания, поскольку может значительно варьировать изо дня в день и на протяжении суток в зависимости от времени приема и дозы сахаропонижающих препаратов, а также от времени приема и состава пищи. Показателем, позволяющим интегрально оценить уровень гликемии на протяжении последних 3—4 мес и, таким образом, качество компенсации сахарного диабета, является уровень гликированного гемоглобина.

Достаточно низкой информативностью обладает однократное определение уровня кортизола в крови. На основании этого исследования диагноз надпочечниковой недостаточности может быть установлен лишь при развернутой клинической картине и значительном, в десятки раз сниженном

уровне кортизола. У многих больных даже при явной, развернутой клинической картине болезни Аддисона и у большинства пациентов с эндогенным гиперкортицизмом (синдром Кушинга) уровень кортизола в утренние часы не отличается от нормального. Большее диагностическое значение имеет исследование суточной экскреции свободного кортизола с мочой. Действительно, даже многократные заборы крови не позволяют интегрально оценить количество секретированного на протяжении суток гормона. В то же время, несмотря на то что с мочой выделяется не более 1 % секретированного кортизола, уровень суточной экскреции гормона относят к тестам первого уровня при подозрении как на гипо-, так и на гиперкортицизм. Изложенное остается справедливым и в отношении определения уровня катехоламинов. Лишь значительное (в сотни раз) повышение уровня адреналина и норадреналина в плазме крови позволяет установить диагноз феохромоцитомы. Значительно более информативным является определение суточной экскреции метаболитов катехоламинов — метанефрина, норметанефрина и ванилилминдальной кислоты (ВМК). Помимо возможности интегральной оценки уровня секреции гормонов на протяжении целых суток, определение метаболитов катехоламинов более информативно в связи с очень коротким периодом полужизни адреналина и норадреналина в плазме крови.

В связи с широким внедрением в клиническую практику на протяжении последних десятилетий визуализирующих методов (КТ, МРТ) диагностические и терапевтические проблемы нередко возникают при случайном обнаружении морфологических изменений эндокринных желез при отсутствии каких-либо клинических симптомов. Наиболее часто эндокринологи сталкиваются со случайно обнаруженными при КТ или МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства образованиями надпочечников, которые стали обозначаться термином «инсиденталомы». Очень часто у таких пациентов имеется сопутствующая артериальная гипертензия, что требует исключения эндокринного генеза последней (феохромоцитома, синдром Кушинга, первичный гиперальдостеронизм). В этой ситуации, как правило, показано проведение функциональных гормональных проб, позволяющих исключить субклинические стадии перечисленных заболеваний.

Несмотря на улучшение методов гормонального анализа, функциональные пробы по сей день имеют принципиальное значение в диагностике эндокринопатий. Функциональные пробы подразделяются на стимулирующие и супрессионные (подавляющие). Общий принцип проведения проб заключается в том, что стимулирующие пробы назначаются при подозрении на недостаточность эндокринной железы, а супрессионные — при подозрении на ее гиперфункцию. Примерами стимулирующих проб являются проба с хорионическим гонадотропином (при подозрении на первичный гипогонадизм), проба с аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (при подозрении на вторичный гипогонадизм), проба с $^{1-24}$ АКТГ (первые 24 аминокислоты нативного АКТГ, состоящего из 39 аминокислот) и инсулиновой гипогликемией (при подозрении на надпочечниковую недостаточность) и др. К супрессионным пробам относятся малая и большая дексаметазоновые пробы (диагностика и дифференциальная диагностика синдрома Кушинга), проба с глюкозой (диагностика акромегалии) и др.

Основным диагностическим принципом в эндокринологии является приоритет функциональных гормональных исследований над инструментальными методами. К визуализирующим методам диагностики (КТ, МРТ, УЗИ) в подавляющем большинстве случаев переходят лишь после доказательства функционального нарушения деятельности эндокринной железы.

4.3. Молекулярно-биологическая диагностика эндокринопатий

Молекулярная диагностика эндокринопатий, как и любых других заболеваний, может разрабатываться двумя путями. При ряде заболеваний вначале обнаруживается биохимический дефект, после чего ведется поиск первичного генетического нарушения (**прямой генетический анализ**). В качестве примеров можно привести такие заболевания, как врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН), адренолейкодистрофия и ряд других. При большинстве заболеваний первичный биохимический дефект остается неизвестным. В этих случаях вначале ведется поиск генетического дефекта с последующим обнаружением дефектного белка (**обратный генетический анализ**).

Поиск генетического дефекта начинается с выявления его хромосомной локализации по отношению к известным генетическим маркерам, после чего определяется непосредственная локализация дефектного гена. Таким образом были обнаружены гены кистозного фиброза, миодистрофии Дюшенна, аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа (кандидопозиэндокринного синдрома).

Молекулярно-биологическая диагностика в настоящее время осуществима в клинической практике и является высокоинформативным методом при диагностике многих эндокринных заболеваний. С позиции клинической генетики все наследственные заболевания разделяются на 3 основные группы: хромосомные, генные и заболевания с наследственной предрасположенностью.

Для диагностики хромосомных заболеваний, которые связаны с хромосомными и геномными мутациями (синдромы Дауна, Шерешевского—Тернера, Клайнфельтера) достаточно информативен такой простой метод, как кариотипирование. В качестве скринингового теста, кроме того, может использоваться исследование полового хроматина.

Значительно большее число заболеваний связано с генными мутациями, которые подразделяются на аутосомно-доминантные (синдромы множественных эндокринных неоплазий, синдром резистентности к глюкокортикоидам), аутосомно-рецессивные (дефицит P450c21, семейный гиперинсулинизм), сцепленные с половыми хромосомами (адренолейкодистрофия, синдром Каллманна), и для их диагностики используются методы прямого генетического анализа, т.е. ведется поиск типичной мутации. Этим методам исследования предшествуют стандартные клинические методы, включая составление родословной (рис. 4.6).

В табл. 4.1 приведены основные данные о наиболее известных наследственных синдромах в эндокринологии.

Подавляющее большинство эндокринопатий относится к заболеваниям с наследственной предрасположенностью. Развитие этих заболеваний определяется взаимодействием определенных наследственных факторов (мутации или сочетание аллелей) и факторов внешней среды. Среди заболеваний этой группы наиболее изучены аутоиммунные эндокринопатии. Так, причинами развития такого аутоиммунного заболевания, как сахарный диабет I типа (СД1), генетические факторы являются в 80 % случаев, а факторы внешней среды — в 20 %.

При изучении генетических факторов патогенеза аутоиммунных эндокринопатий часто рассматривается ассоциация этих заболеваний с определенным генотипом системы главного комплекса гистосовместимости или МНС (англ. major histocompatibility complex). МНС (рис. 4.7), располо-

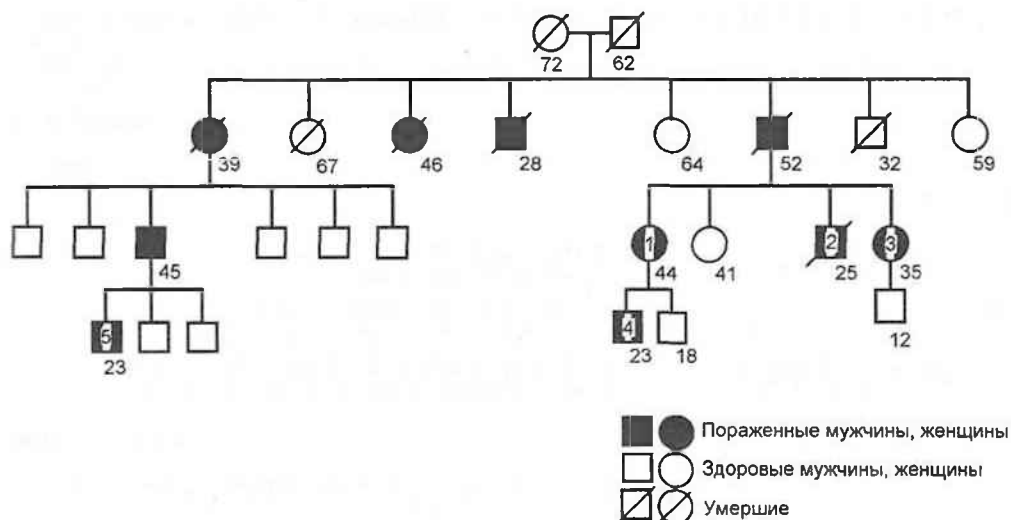


Рис. 4.6. Родословная семьи, страдающей синдромом множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (синдром Вермера, МЭН-1).

1 — гастринома, гиперпаратиреоз, липомы, 2 — липомы, мочекаменная болезнь (гиперпаратиреоз?), 3 — гастринома, гиперпаратиреоз, пролактинома, липомы, 4 — язва желудка (гастриннома?), 5 — пролактинома.

Цифры обозначают возраст пробандов.

женный на коротком плече хромосомы 6, кодирует синтез антигенов тканевой совместимости, получивших название HLA (англ. human leucocyte antigens — лейкоцитарные антигены человека). Антигены HLA I класса (HLA-A, HLA-B, HLA-C) присутствуют во всех ядросодержащих клетках. Антигена HLA II класса (HLA-D/DR) присутствуют на поверхности иммунокомпетентных клеток: макрофагов, моноцитов, В-лимфоцитов, активированных и (в меньшей степени) покоящихся Т-лимфоцитов и др. Гены, кодирующие белки C4, C2 и фактор В, обозначаются как гены HLA III класса. Сублокусы HLA I класса кодируют классические трансплантационные антигены. HLA-D и HLA-DR являются сублокусами, которые обеспечивают иммунное распознавание (Ir-гены от англ. immune response — иммунный ответ), а также взаимодействие клеток иммунитета в ходе реализации иммунного ответа.

Многие как эндокринные, так и неэндокринные аутоиммунные заболевания ассоциированы с определенными гаплотипами HLA, которые под воздействием факторов окружающей среды могут обуславливать нарушение иммунного ответа и формирование аутоиммунных реакций. Так, наиболее часто ассоциированными антигенами с сахарным диабетом I типа (СД I) являются HLA-DR4, DR3, B*F1, DQB1-0301, DQB1-0201.

Популяционно-генетические исследования показали, что заболеваемость СД I увеличивается с востока на запад и с юга на север (рис. 4.8), при этом протективный аллель DQB1-04 доминирует среди населения Азии, а ассоциированные, т.е. предрасполагающие к болезни аллели DQB1-0301 и DQB1-0201, доминируют в популяции стран Скандинавии и

Т а б л и ц а 4.1. Наследственные синдромы [Нёррнер W., 1996, с изменениями]

Синдром	Клинические проявления	Частота
<i>Хромосомные</i>		
Синдром Клайнфелтера	Гипергонадотропный гипогонадизм	1:5000
Синдром XX у мужчин	Аномалии развития гениталий, гинекомастия, психическая ретардация	»
XYY-синдром	Высокорослость, гипогонадизм, нарушение сперматогенеза, бесплодие	1—2 на 1000 мальчиков
Синдром Шерешевского—Тернера (46 XO)	Гипергонадотропный гипогонадизм, аменорея, аплазия гениталий, низкорослость	1 на 5000 девочек
<i>Дефект генов</i>		
Семейная гиперпроинсулинемия или гиперинсулинемия	Инсулинзависимый сахарный диабет	Редко
Дефицит антимюллерового фактора (АМФ)	Мужской псевдогермафродитизм	»
Дефицит гормона роста	Карликовость	»
<i>Дефект синтеза</i>		
Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН): дефицит P450c21	Гиперандрогения с дистенезом наружных гениталий у девочек, сольтерный синдром, гирсутизм	1:10 000 при классической форме
ВДКН с дефицитом P450c11	Аналогична таковой при дефиците P450c21, артериальная гипертензия	1:100 000
ВДКН с дефицитом P450c17	Первичная аменорея и отсутствие вторичных половых признаков у женщин; псевдогермафродитизм и артериальная гипертензия у женщин	Редко
<i>Нарушение периферического</i>		
Дефицит 11 β -гидроксистероид-дегидрогеназы (11 β -HSD)	Синдром кажущегося избытка минералокортикоидов	Редко
Дефицит 17 β -дегидрогеназы (17 β -HSD)	Мужской псевдогермафродитизм	Очень редко
Дефицит 5 α -дегидрогеназы	Мужской псевдогермафродитизм	Редко
<i>Нарушение рецепции гормонов и пострецепторных</i>		
Инсулинорезистентность, лепречаунизм, синдром Рабсона—Мендельхала	Гиперинсулинемия, нарушение фертильности и психического развития	Редко
Синдром резистентности к АКТГ	Гипогликемии, гиперпигментация (признаки дефицита глюкокортикоидов), задержка роста, частые инфекции, отсутствие признаков дефицита минералокортикоидов	»

Наследование	Генетический дефект	Диагностика
аберрации		
Спонтанное нарушение мейоза родителей гамет	Полисомия по X-хромосоме (46X _n Y)	Цитологическая
То же	Кариотип XX; транслокация части Y-хромосомы на одну из X-хромосом	»
» »	Полисомия по Y-хромосоме	»
» »	Моносомия X	»
пептидных гормонов		
Аутосомно-рецессивное	Мутация гена инсулина на хромосоме 11; дефектный распад проинсулина или дефектные А- или В-цепи инсулина	Обнаружение мутации
То же	Точечная мутация гена АМФ на хромосоме 19	То же
» »	Мутации и делеции гена гормона роста	» »
гормонов		
Аутосомно-рецессивное	Мутация, делеция или конверсия гена и псевдогена на хромосоме 6	Обнаружение мутации или непрямого генетического анализа
То же	Точечные мутации гена на хромосоме 8	Обнаружение мутации
» »	Мутация гена на хромосоме 8	То же
метаболизма гормонов		
Аутосомно-рецессивное	Ген фермента расположен на хромосоме 1	До настоящего времени невозможна
То же	Два гена (17β-HSD-1 и 17β-HSD-2) на хромосоме 2, ген 17β-HSD-3 на хромосоме 9	Обнаружение мутации
» »	Два гена: тип 1 — на хромосоме 5, тип 2 — на хромосоме 2. Делеция и сплайс-мутация гена типа 2	То же
механизмов передачи гормонального сигнала		
Аутосомно-рецессивное	Точечные мутации, делеции и сплайс-мутации гена на хромосоме 19. Дефекты α- и β-цепей рецептора инсулина	Обнаружение мутации
То же	Мутация гена рецептора AKTГ	То же

Синдром	Клинические проявления	Частота
Дефект ядерных		
Семейная резистентность к глюкокортикоидам, дефект рецепторов глюкокортикоидов	Артериальная гипертензия, гипокалиемический алкалоз, гиперандрогения, вирильный синдром	Редко
Резистентность к тиреоидным гормонам	Гипо- или эутиреоидное состояние при высоком уровне тироксина в крови, в ряде случаев симптомы тиреотоксикоза	»
Резистентность к андрогенам	Широко варьирующий спектр фенотипических изменений, признаки феминизации	»
Дефект внутри-		
Мутации G-белка	Псевдогипопаратиреоз (синдром Олбрайта)	Редко
Прочие		
Синдром Каллманна (ольфакто-генитальная дисплазия)	Гипогонадотропный гипогонадизм, нарушение обоняния	1:10 000 мальчиков, 1:50 000 девочек
Адренолейкодистрофия (нарушение β -окисления жирных кислот) с длинной углеводной цепью	Первичный гипокортицизм, диффузная демиелинизация в белом веществе ЦНС	Редко
Множественные эндокринные		
Синдром МЭН-1 (синдром Вермера)	Гиперпаратиреоз, островково-клеточные опухоли, аденомы гипофиза	1:50 000
Синдром МЭН-2 (синдром Сиппла)	Медулярный рак щитовидной железы, феохромоцитома, гиперпаратиреоз	1:25 000

ряда стран Центральной Африки, что определяет высокую распространенность СД I.

Помимо собственно предрасположенности к заболеванию, генотип может определять его прогноз, развитие осложнений, а также прогноз эффективности различных методов лечения. Так, больные с диффузным токсическим зобом, имеющие генотипы HLA-B8 и HLA-DR3, имеют высокий риск развития рецидива заболевания после курса тиреостатической терапии. В табл. 4.2 приведены гены-кандидаты, потенциально ассоциированные с различными сосудистыми осложнениями сахарного диабета.

Изучение генетических маркеров заболеваний и их осложнений позволяет количественно определить риск развития патологии, сформировать группы повышенного риска, организовать за ними наблюдение и в случае необходимости назначить превентивную терапию.

Продолжение табл. 4.1

Наследование	Генетический дефект	Диагностика
рецепторов гормонов		
Аутосомно-доминантное	Точечные мутации и сплайсмутации гена на хромосоме 5	Обнаружение мутаций
То же	Точечные мутации, сплайсмутации и делеции гена рецептора к тиреоидным гормонам на хромосоме 5	То же
» »	Точечные мутации, сплайсмутации и делеции гена рецептора к андрогенам на X-хромосоме	» »
клеточный мессенджер		
Аутосомно-доминантное	Активируемая миссенс-мутация гена $G\alpha$ -субъединицы на хромосоме 20	Обнаружение мутаций
нарушения		
Аутосомно-рецессивное, аутосомно-доминантное или X-сцепленное рецессивное	Для X-сцепленных форм — дефект гена клеточно-адгезирующего белка в регионе Xp22.3	Возможна при X-сцепленных формах (80 % случаев)
X-сцепленное рецессивное	Мутации гена ацил-КоА-оксидазы на X-хромосоме в регионе Xq28	Обнаружение мутаций
неоплазии (МЭН)		
Аутосомно-доминантное	Инактивация гена, подавляющего рост опухолей, локализованного на хромосоме 11 (регион 11q13)	Обнаружение мутаций
То же	Точковые мутации Ret-протоонкогена на хромосоме 10 (регион 10p11.2)	То же

Таблица 4.2. Гены-кандидаты, ассоциированные с диабетическими ангиопатиями

Ген-кандидат	Сосудистые осложнения сахарного диабета, ассоциированные с геном
Ангиотензиноген (AGN)	Диабетическая нефропатия, эссенциальная артериальная гипертензия
Ангиотензинпревращающий фермент (ACE)	Диабетическая нефропатия, эссенциальная артериальная гипертензия, ИБС, инфаркт миокарда
Химаза сердца (CMA-1)	Диабетическая нефропатия, ИБС, инфаркт миокарда
Сосудистый рецептор ангиотензина II (AGTR-1)	Диабетическая нефропатия, эссенциальная артериальная гипертензия, ИБС, инфаркт миокарда
Каталаза (CAT)	Диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, ИБС, инфаркт миокарда

2

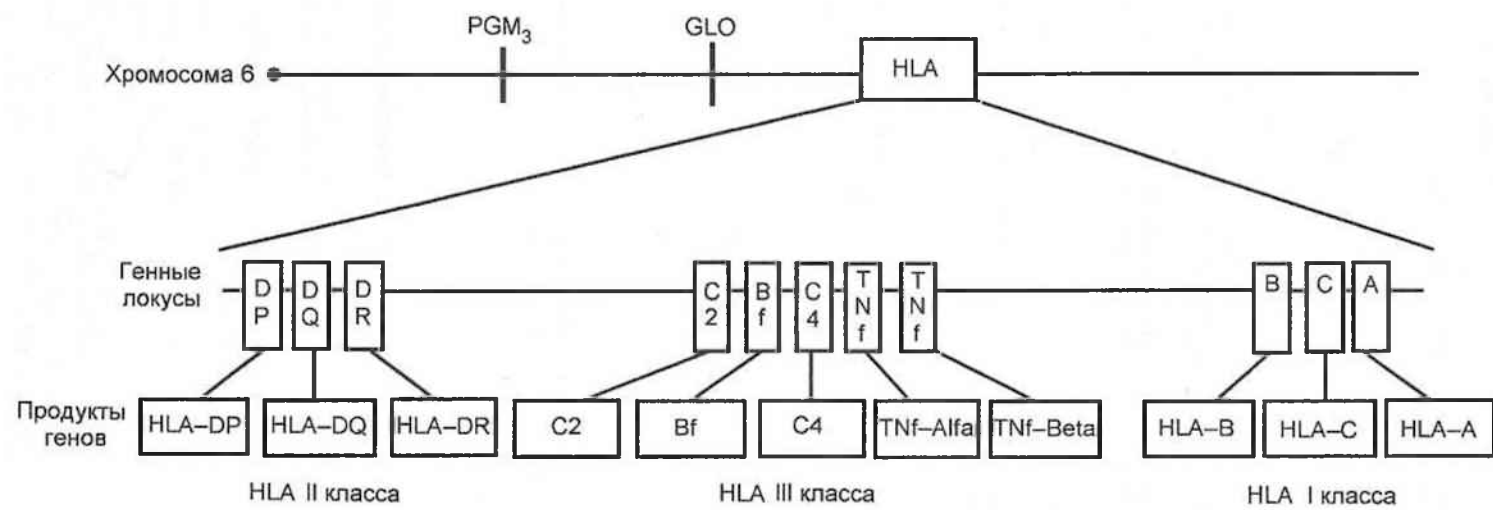


Рис. 4.7. Гены главного комплекса гистосовместимости человека.

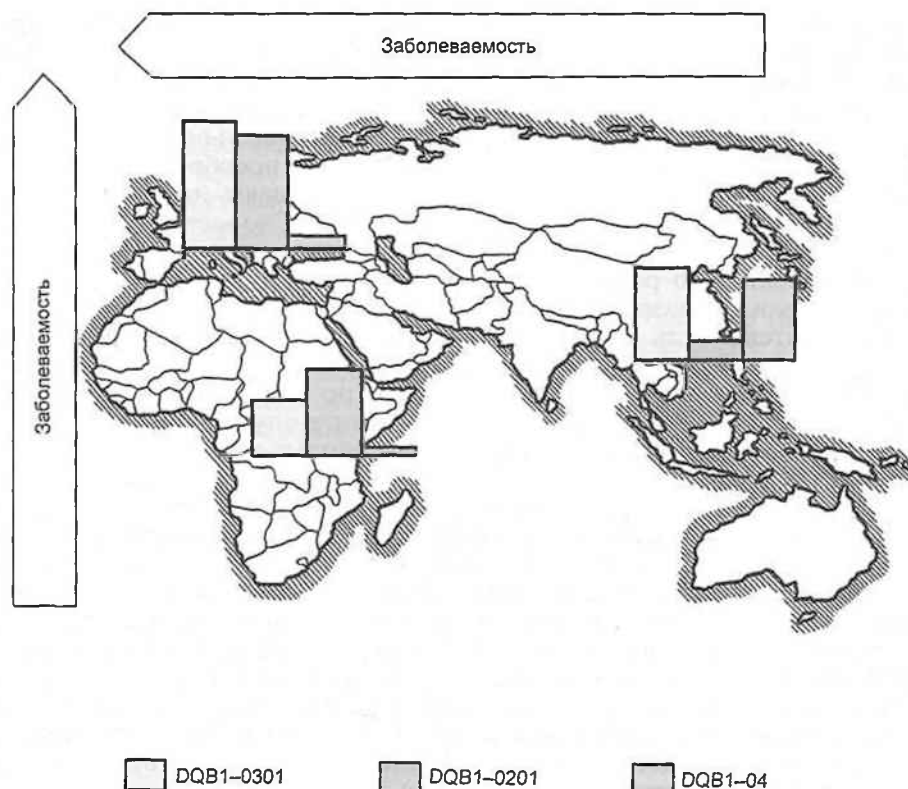


Рис. 4.8. Зависимость заболеваемости сахарным диабетом I типа от распространенности различных генотипов HLA. Протективный генотип — DQB1-04, генотипы, ассоциированные с сахарным диабетом I типа: DQB1-0301 и DQB1-0201 (объяснения в тексте).

4.4. Инструментальные методы, используемые в диагностике эндокринопатий

Инструментальные методы исследования завершают диагностический поиск при заболеваниях эндокринных желез. Наиболее часто используют ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгенографию, компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ). Кроме того, в эндокринологии применяются специальные методы, такие как ангиография с селективным забором крови, оттекающей от эндокринной железы, для определения в ней уровня гормонов, радиоизотопное исследование (сцинтиграфия щитовидной железы, надпочечников, соматостатиновых рецепторов), денситометрия костей. Принципы инструментальной диагностики отдельных заболеваний будут рассмотрены в соответствующих главах. Здесь остановимся на технических особенностях некоторых из этих методов.

Ультразвуковые методы исследования широко применяются в эндокринологии. Наиболее часто в клинической практике используется УЗИ щитовидной железы, однако для эхолокации доступны увеличенные пара-

щитовидные железы, надпочечники, особенно если в них имеются крупные опухолевые или геморрагические изменения, а также яичники, яички и поджелудочная железа; УЗИ является одним из методов диагностики эндокринной офтальмопатии. Все ультразвуковые приборы имеют датчик с пьезокристаллом, который посылает ультразвуковые волны в тело человека, затем воспринимает отраженные импульсы, преобразуя их в электрические сигналы, которые через усилитель попадают на видеомонитор. Датчик излучает волны с частотой 1 — 10 МГц. Скорость распространения ультразвуковых волн в теле человека составляет около 1500 м/с. Ультразвуковые волны по-разному отражаются от тканей с различной плотностью; на границе раздела сред с разной акустической плотностью часть волн отражается, часть рассеивается, а часть проникает в глубоко лежащие структуры. Помимо определения размера и экоструктуры органа и его образований, под контролем УЗИ возможно проведение пункционной биопсии последних. В диагностике эндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы используется эндоскопическое УЗИ.

Компьютерная томография основана на получении «среза» тела путем компьютерной обработки данных о поглощающей способности тканей при прохождении через них коллимированного пучка рентгеновских лучей. КТ-изображение человеческого тела не имеет анатомических структур, расположенных вне избранного среза. Картина среза не зависит от распределения тканей с различной плотностью, поскольку выглядит в виде разброса коэффициентов ослабления излучения, что позволяет определить ткани, незначительно различающиеся между собой по поглощающей способности. В компьютерных томографах испускаемый трубкой узкий рентгеновский пучок, проходя через исследуемый слой, улавливается детекторами и обрабатывается. На компьютерных томографах 5-го поколения одна томограмма может быть выполнена за 50 мс. Кроме того, одновременно можно получить параллельные томограммы на 8 срезах. Каждая ткань в зависимости от плотности по-разному поглощает излучение, поэтому для каждой ткани разработан коэффициент ослабления (КО) по шкале Хоунсфилда. Согласно этой шкале КО воды принят за 0, кости — за +1000, воздуха — за -1000. Исходя из этого, для каждого органа выработан средний показатель абсорбции. Минимальная величина патологического очага, определяемая с помощью КТ, колеблется от 0,2 до 1 см. Для увеличения разрешающей способности КТ разработана методика «усиления» изображения. Она основана на введении рентгеноконтрастных препаратов, в результате чего происходит повышение денситометрической разницы между здоровой тканью и патологическим образованием. КТ широко используется в диагностике заболеваний надпочечников, не уступая в данном случае по информативности МРТ и являясь более дешевым по сравнению с МРТ исследованием. КТ головного мозга, в частности гипофиза, уступает по информативности МРТ. В диагностике заболеваний щитовидной железы и гениталий КТ используется достаточно редко.

Магнитно-резонансная томография основана на возможности изменения резонансных и релаксационных процессов в протонах водорода, находящихся в статическом магнитном поле, в ответ на применение радиочастотного импульса. После прекращения импульса протоны возвращаются в исходное положение, «сбрасывая» лишнюю энергию, которая улавливается прибором. Построение изображения осуществляется по разнице энергий из различных точек. МР-томографы последних модификаций позволяют делать срезы толщиной 0,5—1 мм.

Важным достоинством МРТ является возможность получать серии срезов не только в аксиальной (как при КТ), но и во фронтальной и сагиттальной плоскостях. Кроме того, исключительно малое количество воды и жировой ткани в костях делает их «прозрачными» для магнитного резонанса, что зачастую бывает «камнем преткновения» при изучении мелких объектов методом КТ. Кроме того, достоинствами МР-томографии являются неинвазивность, отсутствие лучевой нагрузки, естественный контраст от движущейся крови, высокая дифференциация мягких тканей, возможность выполнения МР-спектроскопии для прижизненного изучения метаболизма тканей *in vivo*.

К основным недостаткам МРТ можно отнести большое (несколько десятков секунд) время получения изображений и связанные с этим артефакты от дыхательных движений (что снижает результативность использования метода при исследовании легких, поджелудочной железы), невозможность выявления камней, кальцинатов, патологии костных структур (переломы), достаточно высокая стоимость оборудования, специальные требования к установке (экранирование помех), невозможность обследования больных с клаустрофобией, искусственными водителями ритма, крупными металлическими имплантатами.

5.1. Анатомия и физиология гипоталамо-гипофизарной системы

Гипофиз — железа внутренней секреции, расположенная в гипофизарной ямке турецкого седла клиновидной кости (рис. 5.1). Турецкое седло покрыто диафрагмой — отростком твердой мозговой оболочки с отверстием, через которое проходит ножка гипофиза, связывающая его с гипоталамусом. Масса гипофиза составляет от 0,5 до 0,7 г, размеры $1,3 \times 0,6 \times 1,0$ см, но они могут меняться в зависимости от возраста и пола (у женщин он больше, чем у мужчин).

В гипофизе различают две основные доли: переднюю (аденогипофиз), составляющую 70 % массы железы, и заднюю (нейрогипофиз).

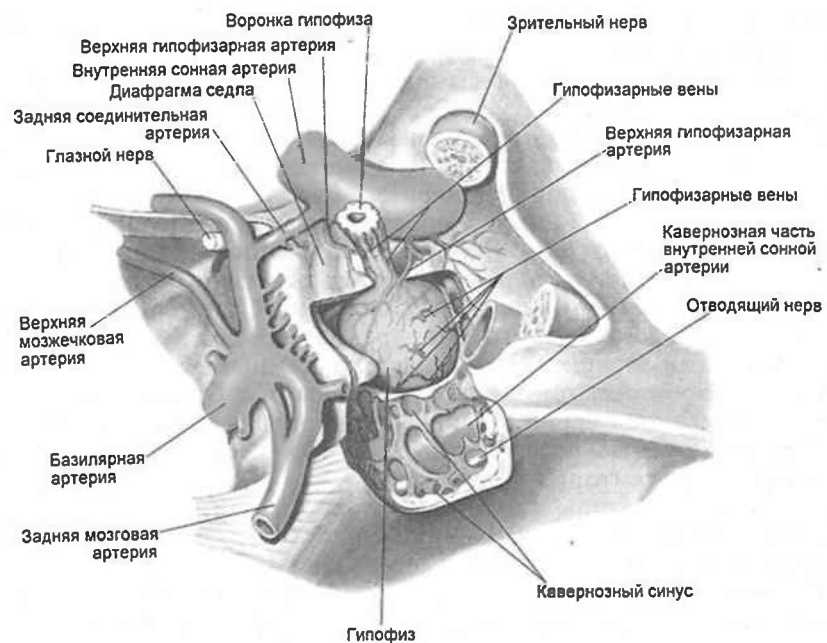
Аденогипофиз условно разделяют на переднюю дистальную, воронковую и промежуточную части. Передняя доля гипофиза развивается из кармана Ратке — воронкообразного эпителиального выпячивания крыши (задней стенки) ротовой полости зародыша. Задняя доля образуется из клеток дивертикула дна III желудочка мозга. Промежуточная доля, как правило, анатомически не обособлена и вместе с передней долей входит в состав аденогипофиза. В процессе эмбриогенеза клетки гипофиза могут выходить за пределы турецкого седла, образуя так называемые глоточные гипофизы. После гипофизэктомии эти образования могут поддерживать минимальную секрецию отдельных гипофизарных гормонов, имитируя неполное удаление гипофиза.

Аденогипофиз состоит из трех основных типов железистых клеток: ацидофильных, базофильных, составляющих группу хромофилов, и хромофобов.

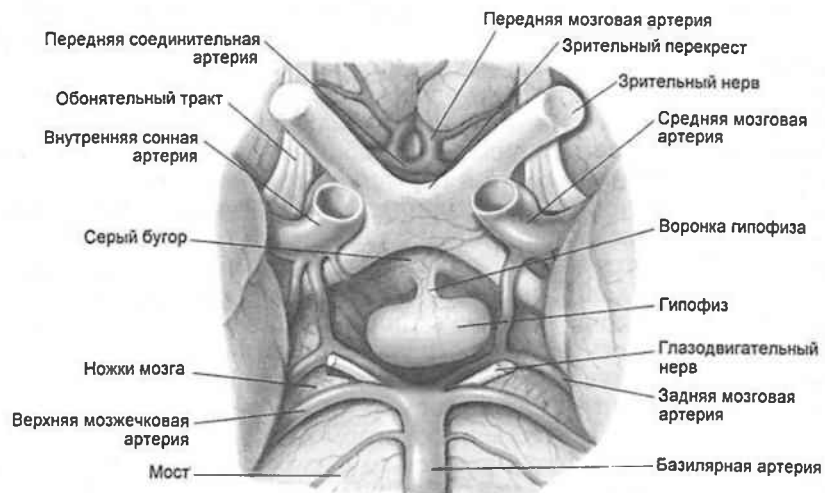
Ацидофильные (эозинофильные) клетки составляют 30—40 % от числа клеток передней доли гипофиза. По гормональной продукции различают два типа ацидофилов: соматотрофы, вырабатывающие гормон роста (ГР), и лактотрофы, вырабатывающие пролактин.

Базофилы по размеру больше ацидофилов, они составляют около 10 % от числа клеток аденогипофиза. Выделяют 3 типа базофильных клеток: I тип — тиреотрофы, продуцирующие тиреотропный гормон (ТТГ), II тип — кортикотрофы — АКТГ-продуцирующие клетки, и III тип — гонадотрофы, продуцирующие два гормона — фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ). Таким образом, в физиологических условиях каждый тип клеток специализируется на выработке одного гормона. В условиях патологии, особенно при опухолевом росте, эти клетки могут приобретать мультигормональную секреторную активность, например секретировать одновременно ГР, пролактин и т.д. Эта особенность свидетельствует о едином происхождении отдельных клеток аденогипофиза из одной стволовой клетки.

Хромофобные клетки — самые крупные клетки аденогипофиза, составляющие до 50—60 % всей массы его клеток. Их рассматривают как источник, из которого дифференцируются хромофилы. В популяции



а



б

Рис. 5.1. Гипофиз.

а — вид сверху; б — вид снизу.

гипофизоцитов постоянно присутствует еще один вид клеток: так называемые камбиальные элементы, способные по мере необходимости дифференцироваться в те или иные специализированные клетки.

Среди хромофобов аденогипофиза выделяют мелкие, имеющие длинные ветвистые отростки, фолликулярно-звездчатые клетки. Роль этих кле-

ток окончательно не ясна; имеются данные, что в определенных условиях они обладают способностью продуцировать цитокины.

Промежуточная доля гипофиза образована главным образом крупными базофильными клетками, которые вырабатывают проопиомеланокортин (ПОМК). У человека эта часть гипофиза развита слабо.

Нейрогипофиз — производное дна воронки промежуточного мозга, включает в себя заднюю долю гипофиза, область срединного возвышения, серого бугра и стебель воронки. В собственно нейрогипофизе (задней доле гипофиза) оканчиваются волокна гипоталамо-гипофизарного тракта, идущие от супраоптического и паравентрикулярных ядер гипоталамуса.

В задней и промежуточной долях оканчиваются дофаминпептидергические нервные волокна аркуатного ядра. Задняя доля нейрогипофиза образована клетками эпендимного типа, окруженными густой сетью щелевидных капилляров. Аксовазальными синапсами с булавовидными терминалями заканчиваются аксоны нейросекреторных клеток, по которым поступают секретируемые в ядрах гипоталамуса вазопрессин (антидиуретический гормон) и окситоцин.

Кровоснабжение гипофиза осуществляется верхними и нижними гипофизарными артериями — ветвями внутренней сонной артерии и артериального (виллизиева) круга большого мозга. Нижние гипофизарные артерии кровоснабжают нейрогипофиз, а верхние — аденогипофиз, который связан с гипоталамусом обильной сосудистой сетью, так называемой портальной системой.

Портальная система располагается в области медиального возвышения медиобазального гипоталамуса. Она включает две системы капилляров: разветвления артериол верхних гипофизарных артерий формируют первичную капиллярную сеть, капилляры которой образуют многочисленные петли и клубочки, с которыми контактируют терминали аксонов мелких пептидадергических клеток аркуатного, вентромедиального и паравентрикулярного ядер. Капилляры первичного сплетения собираются в портальные вены, идущие вдоль гипофизарной ножки в переднюю долю, где они распадаются на капилляры синусоидного типа (вторичная капиллярная сеть), разветвляющиеся между трабекулами паренхимы железы. Синусоиды вторичной капиллярной сети собираются в выносящие вены, по которым кровь, обогащенная гормонами передней доли гипофиза, поступает в систему венозных синусов твердой мозговой оболочки и далее в общий кровоток.

Иннервация аденогипофиза осуществляется главным образом постганглионарными симпатическими волокнами, идущими через сонное сплетение, связанное с верхними шейными узлами.

Благодаря своему множественному гормональному воздействию на организм аденогипофиз является ключевым регулятором эндокринной системы. Секретируемые им гормоны (ЛГ, ФСГ, ТТГ, АКТГ) модулируют функции соответствующих периферических эндокринных желез: щитовидной, коры надпочечников, гонад. Другие гормоны (ГР, пролактин) оказывают прямое действие на органы и ткани-мишени. Будучи связанным с нервной системой человека через гипоталамус, гипофиз входит в состав единой функциональной системы, обеспечивающей постоянство внутренней среды организма, а также циркадные (суточные), месячные, сезонные и другие ритмические колебания гормонов.

Гипоталамус — отдел промежуточного мозга, которому принадлежит ведущая роль в регуляции многих функций организма, прежде всего гомеостаза.

Гипоталамус расположен на основании мозга и ограничен спереди перекрестом зрительных нервов, сзади мамиллярными телами, по бокам

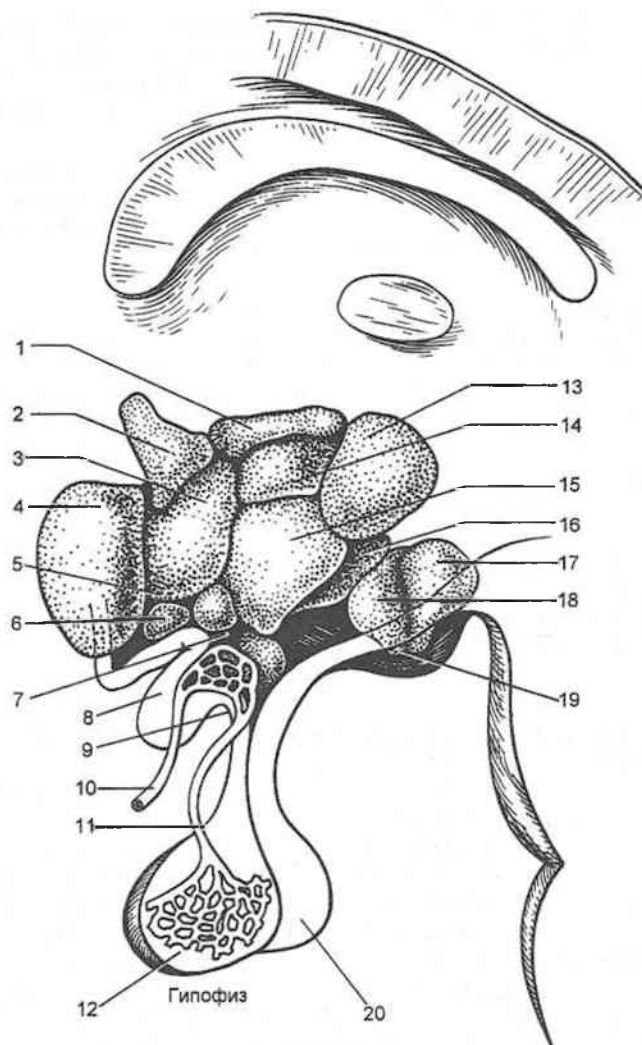


Рис. 5.2. Гипоталамус человека.

1 — дорсальная гипоталамическая область; 2 — паравентрикулярное ядро; 3 — передняя гипоталамическая область; 4 — преоптическая область; 5 — супраоптическое ядро; 6 — супрахиазмальное ядро; 7 — дугообразное ядро; 8 — зрительный перекрест; 9 — срединное возвышение; 10 — верхняя гипофизарная артерия; 11 — портальный гипофизарный сосуд; 12 — передняя доля гипофиза; 13 — заднее гипоталамическое ядро; 14 — дорсомедиальное ядро; 15 — вентромедиальное ядро; 16 — прсмамиллярное ядро; 17 — медиальное ядро сосцевидного тела; 18 — латеральное ядро сосцевидного тела; 19 — сосцевидное тело; 20 — задняя доля гипофиза.

расходящимися трактами зрительных нервов. Сверху в гипоталамическую область внедряется III желудочек мозга. Масса гипоталамуса взрослого человека составляет около 4 г. Проводящие пути тесно связывают гипоталамус с соседними структурами головного мозга. Взаимосвязь гипофиза и гипоталамуса осуществляется через порталные сосуды аденогипофиза, стенки которых проницаемы для крупных белков. Группы клеток образуют от-

дельные ядра гипоталамуса, среди которых различают 32 пары. Ядро образуется из скоплений нервных клеток, не обладающих секреторной активностью, и нейросекреторных клеток, сконцентрированных в основном около стенок III желудочка, эти клетки продуцируют активные вещества — нейрогормоны (рис. 5.2).

В передней области гипоталамуса сосредоточены нейросекреторные клетки, образующие супраоптическое и паравентрикулярное ядра. Нейросекреторные клетки супраоптического ядра вырабатывают преимущественно вазопрессин, паравентрикулярного — окситоцин.

В средней области гипоталамуса, вокруг нижнего края III желудочка мозга, лежат серобугорные ядра, дуговидно охватывающие воронку гипофиза. Кверху и латеральнее от них находятся крупные вентромедиальные и дорсомедиальные ядра. В задней области гипоталамуса расположены медиальные и латеральные ядра сосцевидного тела. Кпереди от сосцевидных тел выступает дно III желудочка в виде серого бугра, этот выступ вытягивается в воронку, переходящую в дистальном направлении в гипофизарную ножку и далее в заднюю долю гипофиза. Расширенная верхняя часть воронки — срединное возвышение выстлано эпендимой, за которой идет слой нервных волокон гипоталамо-гипофизарного пучка. Наружная часть срединного возвышения образована опорными нейроглиальными клетками (эпендимными), между которыми залегают многочисленные нервные волокна. В этих нервных волокнах наблюдается отложение нейросекреторных гранул.

Вентромедиальные ядра гипоталамуса принято считать центром насыщения, латеральную часть гипоталамуса — центром голода. Повреждение вентромедиальных ядер, как правило, сопровождается ожирением. Нарушение функции гипоталамуса проявляется только при двустороннем поражении. В переднем гипоталамусе расположены нейроны, чувствительные к теплу и холоду; задний гипоталамус обеспечивает теплоотдачу. Под воздействием эндогенных пирогенов (интерлейкин-1), например, при инфекционных заболеваниях передний гипоталамус в избытке продуцирует простагландин E_2 , что сопровождается уменьшением теплоотдачи и повышением температуры тела. В переднем гипоталамусе, кроме того, располагается центр сна, повреждение которого приводит к бессоннице.

Повреждение вентромедиальной части гипоталамуса и преамиллярной области сопровождается нарушением кратковременной памяти. Передний гипоталамус стимулирует парасимпатический, а задний гипоталамус — симпатический отдел вегетативной нервной системы.

5.2. Биосинтез, секреция, регуляция и механизмы действия гормонов гипофиза и гипоталамуса

Известные в настоящее время гипофизотропные гормоны гипоталамуса подразделяют на гормоны, усиливающие (рилизинг-гормоны, либерины) и тормозящие (статины) выделение соответствующих тропных гормонов. Уже с начала 70-х годов XX века стало очевидно, что роль либеринов в организме не сводится к схеме один гормон — один либерин (статин). Тиролиберин оказался способным стимулировать продукцию и ТТГ, и пролактина; гонадолиберин оказался одним общим рилизинг-гормоном и для ЛГ, и для ФСГ. Влияние соматостатина на организм оказалось уникальным: это вещество снижает не только базальную и стимулированную секрецию ГР, но и выделение АКТГ и пролактина при некоторых формах их патоло-

гической гиперсекреции, ингибирует секрецию глюкагона, инсулина, гастрина, а также секретина, холецистокинина, вазоактивного интестинального пептида.

Роль либеринов и статинов не сводится только к регуляции деятельности аденогипофиза. Соматостатин и тиролиберин оказывают прямое действие на ЦНС, вызывая различные поведенческие и двигательные реакции. Представление об исключительно гипоталамическом происхождении рилизинг-гормонов в настоящее время отвергнуто. Тканевое происхождение либеринов и статинов значительно обширнее. Помимо гипоталамуса, нейропептиды вырабатываются в эпифизе, других внегипоталамических отделах мозга (передний мозг, задняя часть промежуточного мозга, задний мозг, двигательные нейроны спинного мозга, ядра черепных нервов), клетках поджелудочной железы и ЖКТ.

При перерезке (поражении, сдавлении) ножки гипофиза уровни ЛГ, ФСГ, ГР, ТТГ и АКТГ в плазме крови снижаются, тогда как уровень пролактина, наоборот, повышается. Указанный феномен известен под названием «синдром изолированного гипофиза». Таким образом, большинство гормонов гипофиза находится под преимущественно стимулирующим влиянием гипоталамуса в отличие от секреции пролактина, которая находится под тоническим ингибирующим воздействием гипоталамуса. При низкой перерезке ножки гипофиза сохраняется секреция вазопрессина и окситоцина аксонами срединного возвышения, и несахарный диабет не развивается. При удалении гипоталамуса или высокой перерезке ножки гипофиза продукция вазопрессина и окситоцина, а также всех гормонов гипофиза, кроме пролактина, выпадает.

В норме на долю пролактинсекретирующих клеток (лактотрофов) приходится около 10—25 % клеток аденогипофиза. Во время беременности их число достигает 70 % и гипофиз увеличивается практически в 2 раза. **Пролактин** является белком с молекулярной массой 23 кДа. Кроме того, как в норме, так и при различных гипоталамо-гипофизарных заболеваниях в крови могут циркулировать не обладающие нормальной биологической активностью «большие» формы пролактина (big- и big-big-пролактин) с молекулярной массой до 100 кДа. Основной физиологической функцией пролактина является обеспечение лактации. Увеличение числа лактотрофов во время беременности обеспечивается усиливающимися воздействиями плацентарных и яичниковых эстрогенов. Последние, кроме того, сдерживают гиперсекрецию пролактина, которая значительно усиливается после родов, обеспечивая лактацию. Стимулирующее влияние на секрецию пролактина оказывает и сам процесс кормления грудью.

Основным ингибитором секреции пролактина является дофамин, местом синтеза которого является дугообразное ядро гипоталамуса. Мощным стимулятором секреции пролактина является тиротропин-рилизинг-гормон (ТРГ), что частично объясняет феномен гиперпролактинемии при первичном гипотиреозе.

Тиреотропный гормон (ТТГ) представляет собой гликопротеид с молекулярной массой 28 кДа, который состоит из двух субъединиц: одинаковой для ТТГ, ЛГ, ФСГ и хорионического гонадотропина (ХГ) α -субъединицы и специфичной для ТТГ β -субъединицы. На долю тиреотрофов приходится около 10 % клеток аденогипофиза. Основной функцией ТТГ является регуляция биосинтеза, запасания, секреции гормонов щитовидной железы, а также трофическое и пролиферативное влияние на тиреоциты. Тиреоидные гормоны оказывают ингибирующее влияние на секрецию ТТГ, при этом указанный эффект для T_3 (трийодтиронина) в 40 раз выше такового для T_4 .

Несмотря на это, экзогенно введенный T_4 сильнее подавляет секрецию ТТГ, поскольку легче достигает гипофиза, где затем частично конвертируется в T_3 . Секреция T_4 и ТТГ находится в логарифмической зависимости: даже небольшое снижение уровня T_4 приводит к значительному повышению уровня ТТГ, и наоборот, что определяет принципиальное клиническое значение определения уровня ТТГ при диагностике первичного гипотиреоза и тиреотоксикоза.

Основным гипоталамическим регулятором секреции ТТГ является ТРГ, состоящий из трех аминокислот. Прямое влияние тиреоидных гормонов на секрецию ТРГ в настоящее время не описано. Базальную секрецию ТТГ подавляют дофамин, глюкокортикоиды и соматостатин.

Гормон роста (ГР) представляет собой полипептид, состоящий из 191 аминокислоты, структура которого на 92 % аналогична таковой для плацентарного лактогена или хорионического соматомаммотропина. На долю клеток, секретирующих ГР (соматотрофов), приходится до 50 % всех клеток аденогипофиза. Гормон роста, кроме того, обозначается как соматотропин или соматотропный гормон (СТГ), однако это название используется все реже, поскольку ГР не является в полной мере тропным гормоном, как ТТГ, ЛГ, ФСГ и АКТГ.

Эффекты ГР на уровне тканей реализуются преимущественно через инсулиноподобный ростовой фактор 1 (ИФР-1) или соматомедин С, синтез которого происходит в печени под влиянием ГР. ИФР-1 представляет собой белок, состоящий из 70 аминокислот, который циркулирует в комплексе с ИФР-связывающим белком. Большое значение придается также тому ИФР-1, который образуется непосредственно в органах-мишенях под влиянием гормона роста, в частности ИФР-1, образующемуся в области эпифизарной ростовой пластинки. ИФР-1 и ИФР-2 (соматомедин А) обладают структурным сходством с инсулином, причем соматомединам свойственны некоторые инсулиноподобные эффекты (рис. 5.3).

Основным эффектом ГР у детей и подростков является стимуляция продольного роста костей (преимущественно длинных трубчатых костей и в меньшей степени губчатых). В пренатальном и неонатальном периодах ГР незначительно влияет на рост, о чем может свидетельствовать близкий к нормальному рост новорожденных, имеющих дефицит ГР. Гормон роста активирует обмен костной ткани, вызывая усиление костеобразования и в меньшей степени — остеорезорбции. Помимо влияния на рост костей, ГР имеет широкий спектр метаболических эффектов. ГР является анаболическим гормоном, стимулирующим синтез белка и задержку азота в организме. ГР оказывает выраженное липолитическое действие, даже при ограничении энергетической ценности пищи. Влияние ГР на водно-солевой обмен проявляется антинатрийуретическим действием, увеличением объема внеклеточной жидкости с одновременным повышением активности ренина плазмы и уровня альдостерона. ГР оказывает двухфазное действие на углеводный обмен. Введение физиологических доз ГР дает кратковременный (в течение первых 2 ч) инсулиноподобный эффект, проявляющийся незначительным снижением гликемии, а затем контринсулярный эффект. Первый эффект реализуется за счет подавления печеночной продукции глюкозы и усиления ее периферической утилизации; второй, напротив, связан с активацией печеночной продукции глюкозы и замедлением периферического клиренса углеводов.

Синтез и секреция ГР контролируются двумя гипоталамическими нейропептидами — рилизинг-гормоном ГР (соматолиберин, ГР-РГ) и соматостатином. Главным продуцентом ГР-РГ является дугообразное ядро гипо-

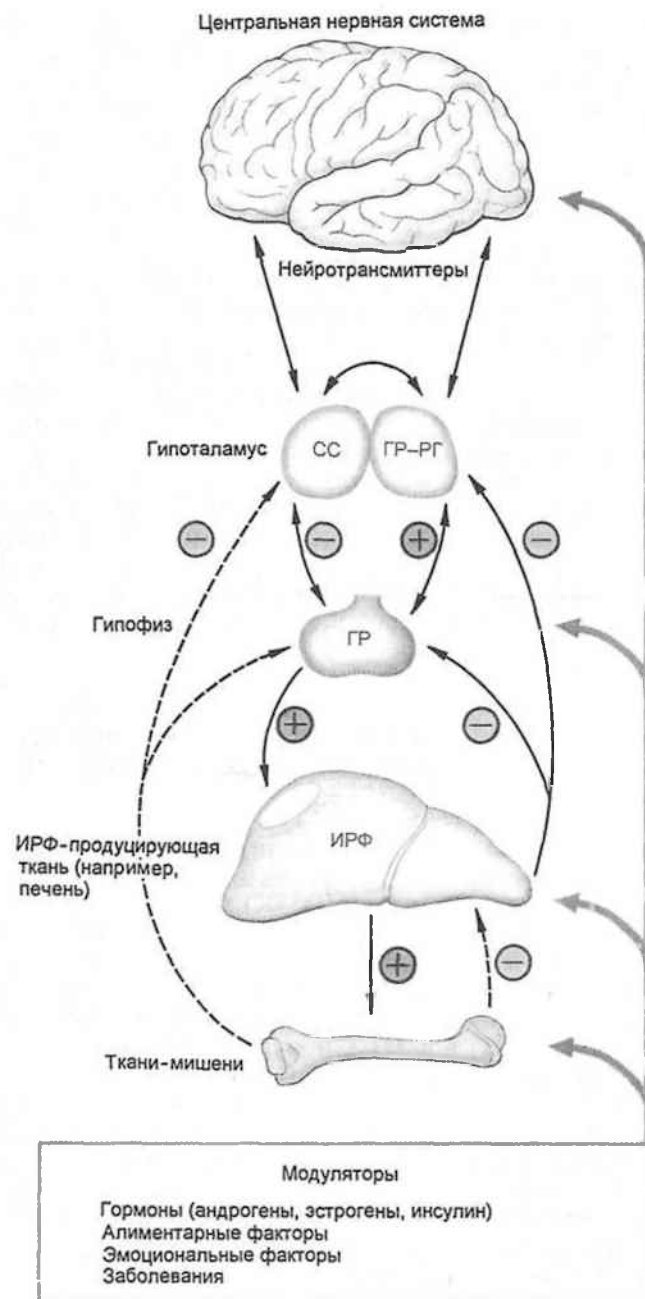


Рис. 5.3. Регуляция секреции гормона роста (схема).

СС — соматостатин, ГР-РГ — рилизинг-гормон ГР;
 ГР — гормон роста;
 ИРФ — инсулиноподобные ростовые факторы;
 — — подавление; + — стимуляция.

таламуса. Соматостатин в гипоталамусе секретируется преимущественно в паравентрикулярной и медиальной преоптических областях, а также определяется во многих других областях головного мозга, выполняя функцию нейротрансмиттера. Кроме того, соматостатин секретируется D-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы и кишечника.

В течение дня уровень ГР в плазме сохраняется низким; пик содержания ГР отмечается после приема пищи, и его уровень прогрессивно увеличивается во время сна. У растущих детей интегральный суточный уровень ГР выше, чем у взрослых.

Лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны (ЛГ и ФСГ) секретируются гонадотрофами, на долю которых приходится около 10 % клеток аденогипофиза, при этом большинство гонадотрофов продуцирует как ЛГ, так и ФСГ. Как указывалось, ЛГ и ФСГ, являясь гликопротеидами, имеют идентичную α - и уникальную β -субъединицу. ЛГ и ФСГ регулируют функцию гонад. Принципиально, что секреция ЛГ и ФСГ в женском организме происходит циклически, что и определяет фазное функционирование всей половой системы у женщины. В мужском организме такая цикличность отсутствует. Характер секреции гонадотропинов определяется продукцией гипоталамического гонадотропин-рилизинг-гормона (ГТ-РГ). Формирование характера функционирования системы гипоталамус — гонадотрофы происходит внутриутробно под влиянием тестикулярных андрогенов: при их отсутствии система начинает функционировать циклически, по женскому типу.

В яичниках ФСГ стимулирует рост клеток гранулезы и секрецию последних эстрогенов; в яичках ФСГ вместе с тестостероном стимулирует сперматогенез. ЛГ в яичниках стимулирует синтез андрогенов клетками теки, в яичках является регулятором продукции тестостерона клетками Лейдига.

Адренокортикотропный гормон (АКТГ, кортикотропин) продуцируется кортикотрофами, на долю которых приходится около 15 % всех клеток аденогипофиза. Предшественником АКТГ является крупный (265 аминокислот) белок проопиомеланокортин (ПОМК). При расщеплении молекулы последнего в эквимолярных количествах образуются АКТГ, состоящий из 39 аминокислот, α - и γ -меланоцитостимулирующий гормон (МСГ), β -липотропный гормон (β -ЛПГ). В дальнейшем АКТГ может расщепляться на α -МСГ и кортикотропиноподобный промежуточный пептид. β -ЛПГ, расщепляясь, может превращаться в β -МСГ и α -, γ - и β -эндорфины. Все перечисленные соединения обозначаются как ПОМК-derivаты.

Функция АКТГ заключается в регуляции синтеза кортизола и андрогенов соответственно клубочковой и сетчатой зонами коры надпочечников. АКТГ оказывает стимулирующее воздействие на ранние этапы синтеза всех кортикостероидов, поэтому он активизирует и секрецию альдостерона. Тем не менее продукция последнего клубочковой зоной преимущественно регулируется системой ренин—ангиотензин—альдостерон (см. главу 7). Таким образом, при дефиците АКТГ продукция альдостерона существенным образом не меняется.

Главным регулятором синтеза и секреции АКТГ является кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), секретирующийся преимущественно паравентрикулярными ядрами гипоталамуса. Основным ингибитором секреции АКТГ является кортизол. Регуляция секреции КРГ, АКТГ и кортизола характеризуется отрицательной обратной связью, которая лежит в основе функционирования всех гипофиззависимых эндокринных желез (кора надпочечников, щитовидная железа, гонады).

Любое физиологическое или экзогенное стрессорное воздействие на организм приводит к стимуляции секреции АКТГ и соответственно кортизола, обеспечивая, таким образом, адаптацию организма. Секреция АКТГ характеризуется типичным циркадным ритмом (см. главу 7).

Самостоятельной и во многом автономной системой является нейрогипофиз, состоящий, как указывалось, из аксонов супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса.

Вазопрессин (аргинин-вазопрессин, антидиуретический гормон, АДГ) является белком, состоящим из 9 аминокислот. V_2 -рецепторы АДГ находятся в дистальных извитых канальцах почек. Их активация приводит к усилению реабсорбции воды. В высоких концентрациях АДГ способен активировать V_1 -рецепторы сосудов, вызывая их сужение. В физиологических условиях секреция АДГ регулируется осморорецепторами гипоталамуса. Гиперосмолярность плазмы приводит к стимуляции секреции АДГ. Другими прямыми стимуляторами секреции АДГ являются гиповолемия и артериальная гипотензия. В данном случае афферентное звено включает предсердные вольерепрепторы, а также каротидные и аортальные барорецепторы, импульсация от которых достигает супраоптического и паравентрикулярного ядер по вегетативным нервам и ретикулярной формации промежуточного и среднего мозга.

Окситоцин секретируется преимущественно паравентрикулярными и в меньшей степени супраоптическими ядрами гипоталамуса. Он так же, как и вазопрессин, состоит из 9 аминокислот, но отличается от него двумя аминокислотными остатками. Окситоцин, воздействуя на мускулатуру матки, увеличивает силу ее сокращений. Таким образом, окситоцин имеет принципиальное значение в обеспечении родовой деятельности и послеродового сокращения матки. Стимулируя сокращение миоэпителиальных клеток альвеол молочных желез, окситоцин способствует поступлению молока в млечные протоки. Физиологическими стимуляторами секреции окситоцина являются кормление грудью и в значительно большей степени растяжение половых путей женщины (искусственное или во время родов). Секрецию окситоцина стимулируют эстрогены, подавляет алкоголь.

5.3. Физические методы

В диагностике гипоталамо-гипофизарных заболеваний данные клинического обследования имеют принципиальное значение. Многообразие физиологических функций гормонов гипофиза определяет при гипоталамо-гипофизарных заболеваниях вовлечение в патологический процесс большинства функциональных систем и многоликость клинических проявлений.

Выпадение тропных функций аденогипофиза (тиреотропной, кортикотропной, гонадотропной) приводит к развитию соответственно вторичного гипотиреоза, гипокортицизма, гипогонадизма. Клиническая картина этих состояний во многом будет сходна с первичным поражением этих эндокринных желез. Следует отметить, что в целом вторичная недостаточность гипофизозависимых эндокринных желез протекает легче первичной. При вторичном гипокортицизме это определяется интактностью клубочковой зоны коры надпочечников и сохранением секреции альдостерона, которая регулируется ренин-ангиотензиновой системой. Важно отметить, что изолированное выпадение той или иной тропной функции аденогипофиза представляет достаточную редкость. Таким образом, вторичному гипокор-

тицизму в подавляющем большинстве случаев будут сопутствовать вторичный гипотиреоз, гипогонадизм и дефицит гормона роста.

Несмотря на всю пестроту клинической картины гипоталамо-гипофизарной патологии (от гипофизарного нанизма до персистирующей галактореи и аменореи), можно выделить ряд универсальных синдромов, которые, помимо того, что могут быть обусловлены самостоятельным заболеванием, являются общими признаками гипоталамо-гипофизарной дисфункции.

При большинстве гипоталамо-гипофизарных заболеваний у женщин развивается менструальная дисфункция вплоть до аменореи. Этот факт обуславливает более раннее установление диагноза тех или иных гипоталамо-гипофизарных заболеваний у женщин по сравнению с мужчинами, поскольку достаточно рано развивающаяся менструальная дисфункция заставляет пациенток обращаться за медицинской помощью. Если выясняется, что на протяжении предполагаемого заболевания у женщины имела место нормально протекавшая беременность, закончившаяся нормальными родами, наличие у нее гипоталамо-гипофизарного заболевания представляется маловероятным.

Другим достаточно универсальным проявлением гипоталамо-гипофизарных заболеваний является синдром гиперпролактинемии. Гиперпролактинемия как лабораторный феномен встречается при многих гипоталамо-гипофизарных заболеваниях, чаще всего не проявляясь клинически. Еще одним маркером гипоталамо-гипофизарной дисфункции, наличие которого часто свидетельствует о тяжелом деструктивном процессе в гипоталамо-гипофизарной области, является несахарный диабет. Появление симптомов несахарного диабета (полиурия и полидипсия, гипоизостенурия) у пожилых людей является основанием для расширенного поиска опухоли, поскольку в этом возрасте развитие заболевания, как правило, связано с метастазами опухоли в гипоталамус.

Крупные объемные образования в гипоталамо-гипофизарной области, механически сдавливая соседние нервные структуры, могут приводить к формированию ряда неврологических синдромов. Чаще всего сдавление перекреста зрительных нервов аденомой гипофиза приводит к развитию битемпоральной гемианопсии (хиазмальный синдром). Возможны и другие варианты выпадения полей зрения, определяющиеся направлением роста опухоли. Например, при менингиоме бугорка турецкого седла часто развивается темпоральная гемианопсия с одной стороны и амавроз — с другой. Появление пареза глазодвигательных нервов (III, V, VI пары) свидетельствует о латеральном инвазивном росте опухоли.

Ряд наследственных синдромов (Каллманна, септооптическая дисплазия) представляет собой сочетание гипоталамо-гипофизарного заболевания с тем или иным неврологическим дефектом, что объясняется единым эмбриональным происхождением гипоталамо-гипофизарной и нервной систем.

Развитие многих гипоталамо-гипофизарных заболеваний в детском возрасте сопровождается задержкой роста и полового развития. Диагноз соматотропной недостаточности у взрослых при отсутствии анамнестических указаний на гипофизарную патологию устанавливается крайне редко, поскольку имеет неспецифические проявления (ожирение, атеросклероз, миокардиодистрофия, патология гемостаза).

Вопреки стандартным представлениям большинство гипоталамо-гипофизарных заболеваний сами по себе не сопровождается головной болью, которая развивается только при крупных опухолях в результате давления на твердую мозговую оболочку.

5.4. Лабораторные методы

Лабораторная диагностика гипоталамо-гипофизарных заболеваний подразумевает комплекс общеклинических и гормональных исследований. В диагностике несахарного диабета и синдрома неадекватной продукции вазопрессина гормональные исследования имеют весьма ограниченное значение; наиболее информативны определение уровня электролитов в крови и анализ мочи по Зимницкому.

При гормональных исследованиях определяются базальные уровни гормонов и проводятся динамические супрессивные и стимулирующие тесты.

Дифференциальная диагностика первичной и вторичной гипопункции гипофиззависимых эндокринных желез, как правило, возможна на основании определения базального уровня пар гормонов: ТТГ + тироксин, ЛГ и ФСГ + тестостерон (эстрадиол), АКТГ + кортизол (суточная экскреция с мочой). При первичной патологии периферических желез определяется высокий уровень соответствующих тропных гормонов. При подозрении на вторичную недостаточность эндокринных желез, как правило, дополнительно проводятся стимулирующие пробы (с гонадолиберин, тиролиберин, метирапоном, соматолиберин).

Общее правило для проведения функциональных проб: стимулирующие тесты назначают при подозрении на недостаточность эндокринной железы, супрессионные — при подозрении на гиперфункцию. Для стимулирующих проб используются гормональные (гонадолиберин, тиролиберин), физиологические (инсулиновая гипогликемия) и фармакологические (метирапон, клофелин) стимуляторы.

Исследование уровня гипоталамических гормонов клинического значения в настоящее время не имеет. Их используют только для проведения стимулирующих функциональных проб.

Для большинства гипофизарных гормонов характерен суточный ритм секреции, что необходимо учитывать при интерпретации результатов гормональных исследований. Для более адекватного определения уровней ЛГ и ФСГ целесообразен трехкратный забор крови с интервалом 15–30 мин, после чего уровень гормонов определяется в смеси сывороток сразу трех проб. Для оценки тиреотропной функции аденогипофиза, как правило, достаточно определения базального уровня ТТГ высокочувствительным методом. Гиперпролактинемия, как указывалось, является наиболее частым лабораторным феноменом при гипоталамо-гипофизарных заболеваниях. Следует учитывать, что в ряде случаев она связана с циркуляцией биологически низкоактивных крупномолекулярных форм пролактина и клинического значения не имеет.

АКТГ имеет выраженный циркадный характер секреции, забор крови для определения его уровня производится рано утром. Низкая стойкость АКТГ *in vitro* определяет необходимость забора крови в пробирку с антикоагулянтом и быстрого отделения плазмы центрифугированием.

Гормон роста (ГР) имеет циркадную динамику секреции. Если при клинически манифестной акромегалии повышение плазменного уровня ГР обнаружить чаще всего удается, то в диагностике соматотропной недостаточности определение базального уровня этого гормона имеет ограниченное значение. Для диагностики этого состояния используют стимулирующие пробы с инсулином, клофелином, L-аргинином. Диагностика нарушения соматотропной функции аденогипофиза облегчается исследованием уровня инсулиноподобного ростового фактора-1 (ИФР-1, соматомедин С).

В отличие от гормона роста ИФР-1 имеет значительно большее время полужизни в крови, что позволяет его использовать для интегральной оценки гиперсекреции или недостаточности ГР за относительно длительный период времени (по аналогии с информативностью уровня гликемии и гликированного гемоглобина при сахарном диабете). Единственной причиной увеличения уровня ИФР-1 у взрослых является акромегалия. Низкий уровень ИФР-1 у детей с синдромом задержки физического развития свидетельствует о соматотропной недостаточности.

5.5. Инструментальные методы

Инструментальные методы в диагностике заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы подразделяются на косвенные (антропометрия, определение полей зрения и т.д.) и визуализирующие (рентгенокраниография, КТ-, МРТ-исследования).

Антропометрия с построением кривой динамики роста на перцентильных графиках имеет принципиальное значение в диагностике различных форм соматотропной недостаточности. Определение полей зрения показано большинству пациентов с гипоталамо-гипофизарной патологией, в том числе и после перенесенных нейрохирургических вмешательств, которые могут осложниться спаечным процессом с нарушением зрительной функции. В диагностике акромегалии определенное значение может иметь исследование толщины мягких тканей стопы.

Рентгенодиагностика интраселлярных опухолей гипофиза основывается на определении размеров турецкого седла и детальном изучении его стенок (структуры, толщины, двухконтурности, распространенности изменений). У здоровых людей нормальные размеры турецкого седла составляют: сагитальный — 12—15 мм, вертикальный — 8—9 мм. Большие аденомы гипофиза, вызывая значительное увеличение размеров, расширение входа в турецкое седло, истончение и укорочение клиновидных отростков, углубление дна, выпрямление, разрушение спинки седла, как правило, не представляют диагностических трудностей. При этом удается не только выявить аденому гипофиза, но и определить характер и направление роста (супра-, инфра-, пара-, ретроселлярное). Увеличение размеров турецкого седла может быть обусловлено также «пустым» турецким седлом. При этом в стенках седла не выявляется деструктивных изменений. Решающее значение в установлении диагноза следует придавать КТ- и МРТ-исследованиям (рис. 5.4).

Краниофарингиомы часто сопровождаются крупнопятнистыми крапчатыми обызвествлениями с нечеткими контурами, локализующимися в супраселлярной области, реже — дистальнее диафрагмы седла.

Определенные диагностические трудности возникают при выявлении микроаденом гипофиза. В этих случаях размеры турецкого седла могут быть нормальными, или на верхней границе нормы, или незначительно увеличенными. Оценивая величину турецкого седла, следует иметь в виду, что его размеры у многорожавших женщин и в постменопаузе нередко соответствуют верхней границе нормы. Ранними симптомами развития опухоли являются локальное истончение или остеопороз стенок турецкого седла, неровность участка внутреннего контура костной стенки турецкого седла (рис. 5.5—5.7).

Повышение внутричерепного давления приводит не только к появлению так называемых пальцевых вдавлений, усилению сосудистого рисунка, гиперпневматизации пазухи клиновидной кости, истончению костей свода черепа, но и к небольшому увеличению размеров турецкого седла, расши-

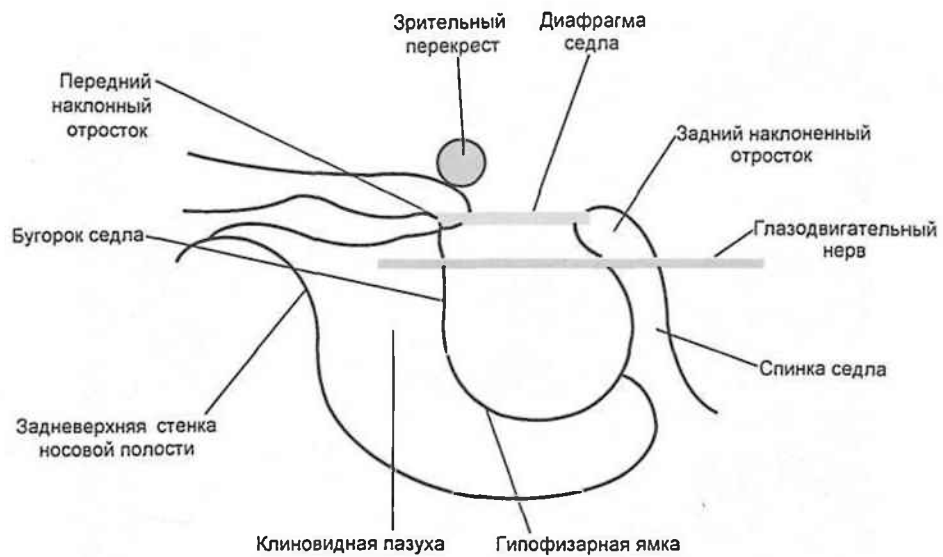


Рис. 5.4. Рентгенологические ориентиры турецкого седла при боковой рентгено-краниографии.

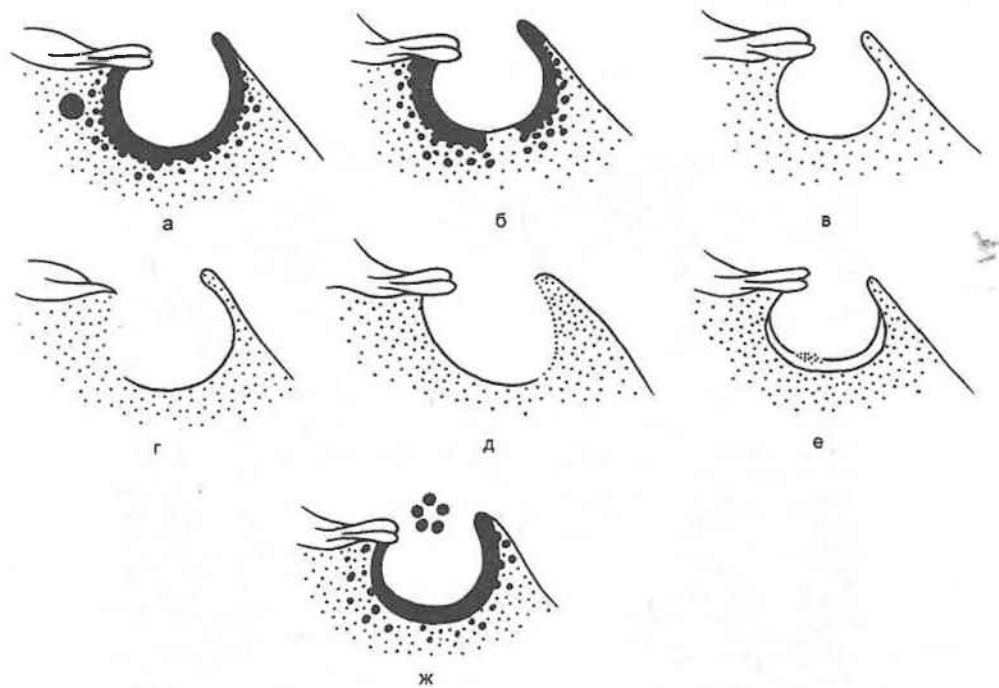


Рис. 5.5. Схематическое изображение аденом гипофиза на краниограммах.

а — структура стенок нормального турецкого седла; б — локальная атрофия и остеопороз дна и стенок турецкого седла при микроаденоме гипофиза; в — тотальная атрофия и остеопороз стенок турецкого седла при микроаденоме гипофиза; г — макроаденома гипофиза с преимущественно преселлярным ростом; д — макроаденома гипофиза с преимущественно ретроселлярным ростом; е — макроаденома гипофиза с преимущественно инфраселлярным ростом; ж — краниофарингиома.



Рис. 5.6. Рентгенограмма турецкого седла в норме.

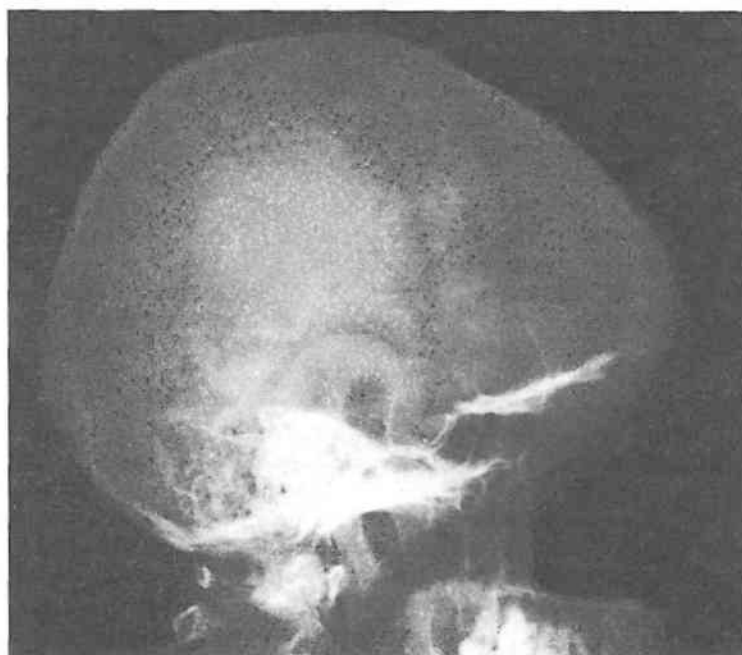


Рис. 5.7. Рентгенограмма черепа при макропролактиноме. Увеличение вертикального и сагиттального размеров турецкого седла.

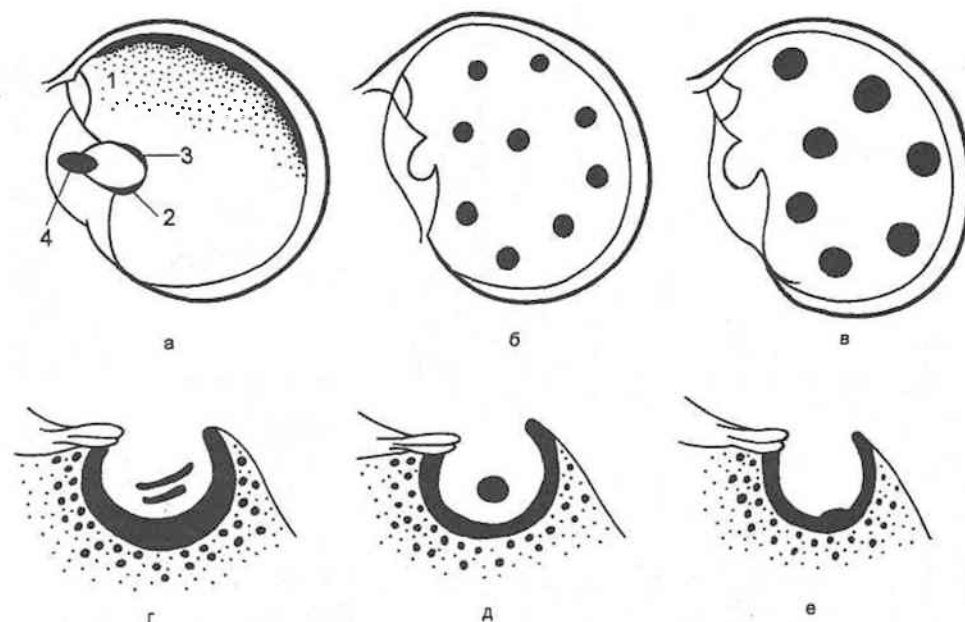


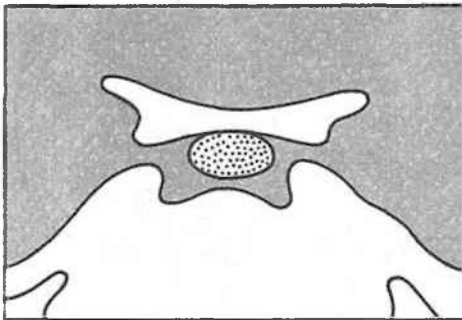
Рис. 5.8. Схематическое изображение обызвествлений в черепе различного происхождения, симулирующих на краниограммах аденомы гипофиза.

а — обызвествления при эндокранииозе: 1 — лобного отдела, 2 — позади спинки седла, 3 — диафрагмы сердца, 4 — параселлярно; б — обызвествления при туберкулезном менингите; в — обызвествления при токсоплазмозе; г — обызвествления в стенках сосудов; д — обызвествления в гематомах гипофиза; е — остеома спинки седла.

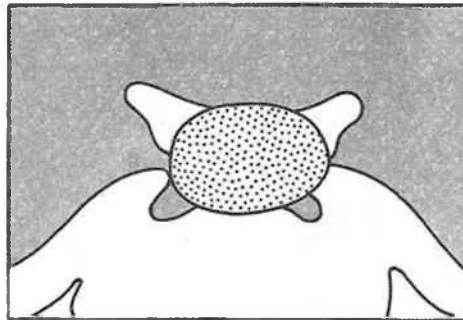
рению входа в него. В этих случаях для разрешения диагностической проблемы необходимы КТ- и МРТ-исследования.

Особое место в дифференциальной диагностике аденом гипофиза занимает наличие эндокранииоза, который является самым распространенным патологическим процессом в черепе и связан с посттравматическими, дистрофическими и метаболическими нарушениями. Эндокранииоз сопровождается гиперостозом внутренней пластинки лобной и теменных костей, обызвествлением твердой мозговой оболочки в этой области, позади спинки седла, параселлярно, а также диафрагмы турецкого седла. При этом возникают натяжение твердой мозговой оболочки по косым и касательным линиям, внутреннее сращение ее с гипоталамо-гипофизарными структурами. Ранее сочетание гиперостоза внутренней пластинки лобной кости с ожирением трактовалось как синдром Морганьи—Мореля—Стюарта. Подразумевалось, что эндокранииоз, развившийся в результате инфекционных процессов, травм, инфицированных родов и аборт, имел патогенетическое значение, а ожирение, таким образом, — гипоталамический генез (метаболическая краниопатия). В дальнейшем было показано, что речь, наиболее вероятно, идет о случайном совпадении двух часто встречающихся состояний: ожирения и лобного гиперостоза (рис. 5.8).

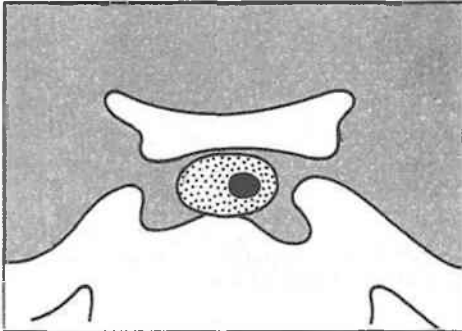
Нередко возникают диагностические трудности в установлении характера патологического процесса при симптоме двойных контуров турецкого седла. Последний наблюдается при неправильной укладке головы больного при



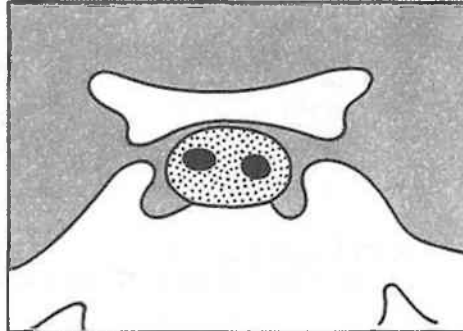
а



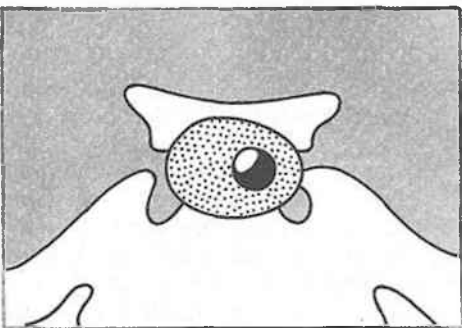
б



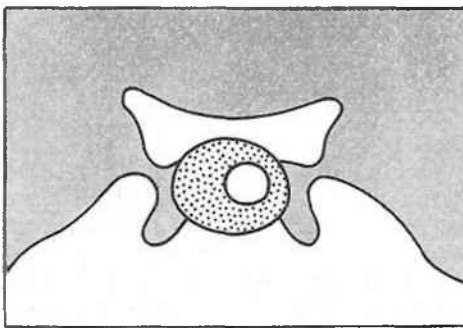
в



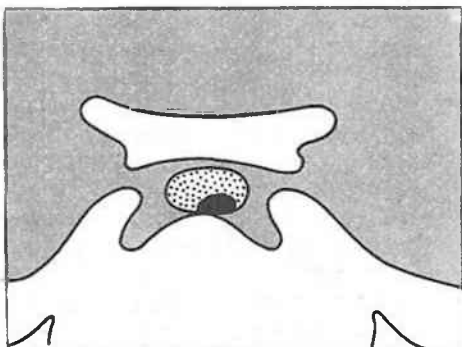
г



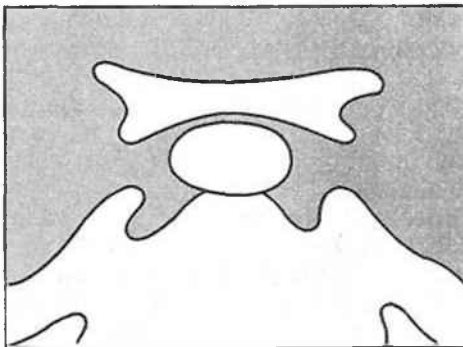
д



е



ж



з

Рис. 5.10. Микрокортикотропинома (болезнь Иценко—Кушинга). Компьютерная томограмма, аксиальная проекция.



Рис. 5.11. Макроаденома гипофиза с инвазивным ростом. Компьютерная томограмма, аксиальная проекция.

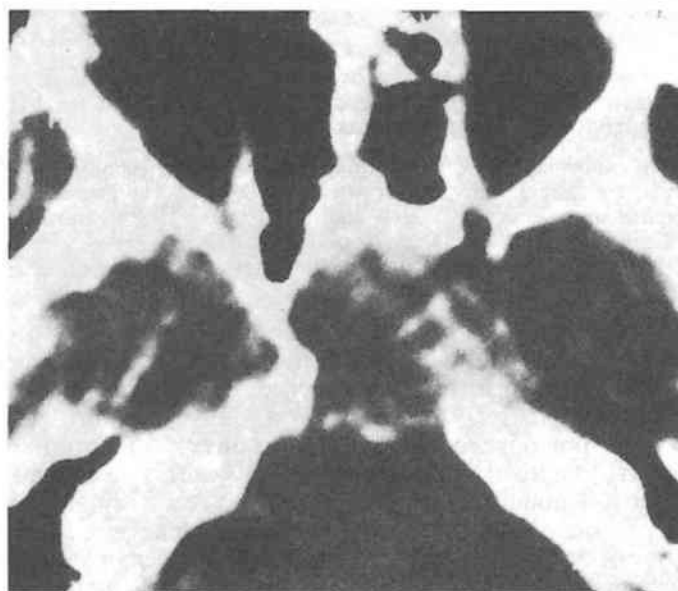


Рис. 5.9. Схематическое изображение состояния гипофиза на КТ в норме и при различных патологических процессах.

а — неизменный гипофиз; б — макроаденома гипофиза; в — микроаденома гипофиза (монофокусная форма); г — микроаденома гипофиза (мультифокусная форма); д — аденома гипофиза с кистозным компонентом; е — киста гипофиза; ж — обызвествление твердой мозговой оболочки, симулирующее микроаденому гипофиза; з — «пустое» турецкое седло.

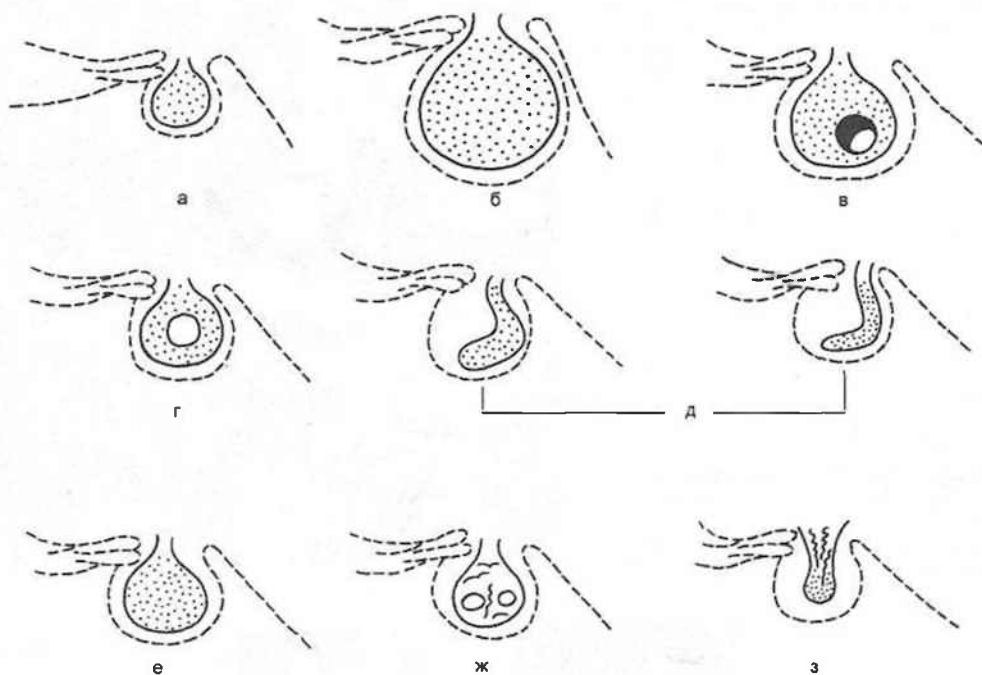


Рис. 5.12. Схематическое изображение состояния гипофиза на МРТ в норме и при различных патологических процессах.

а — неизмененный гипофиз; б — макроаденома гипофиза; в — аденома гипофиза с кистозным компонентом; г — киста гипофиза; д — варианты «пустого» турецкого седла; е — гиперплазия гипофиза или гипофизит; ж — дистрофические и кистозные изменения; з — утолщенный стебель и атрофия гипофиза.

рентгенографии или является отображением стенки пазухи клиновидной кости при ее гиперпневматизации или при аномалии развития турецкого седла. При аденоме гипофиза симптом двойных контуров проявляется нечеткими очертаниями одного или тем более двух контуров турецкого седла. Симптом «размытости» контуров обусловлен давлением опухоли на стенки седла.

Симулировать аденомы гипофиза могут участки обызвествления при кровоизлияниях в гипофиз (развитие гематом). Гематомы внутри турецкого седла возникают после травмы, родов, а также вследствие артериальной гипертензии. От обызвествлений внутри турецкого седла необходимо отличать редко встречающиеся остеомы стенки или дна седла, которые могут топически располагаться там же, где и кровоизлияния, но имеют другую структуру и непосредственно связаны со стенкой седла. При токсоплазмозе и туберкулезном менингите встречаются участки обызвествления. Очаги обызвествления при токсоплазмозе чаще бывают большей величины, чем при туберкулезном менингите. Обызвествление в стенках сосудов определяется на краниограмме в виде параллельных полосок. Для уменьшения частоты ошибочной диагностики краниография в большинстве случаев должна предшествовать КТ- или МРТ-исследованию.

Достаточно информативным методом визуализации гипофиза является компьютерная томография. Рентгеновское КТ-исследование головы позво-

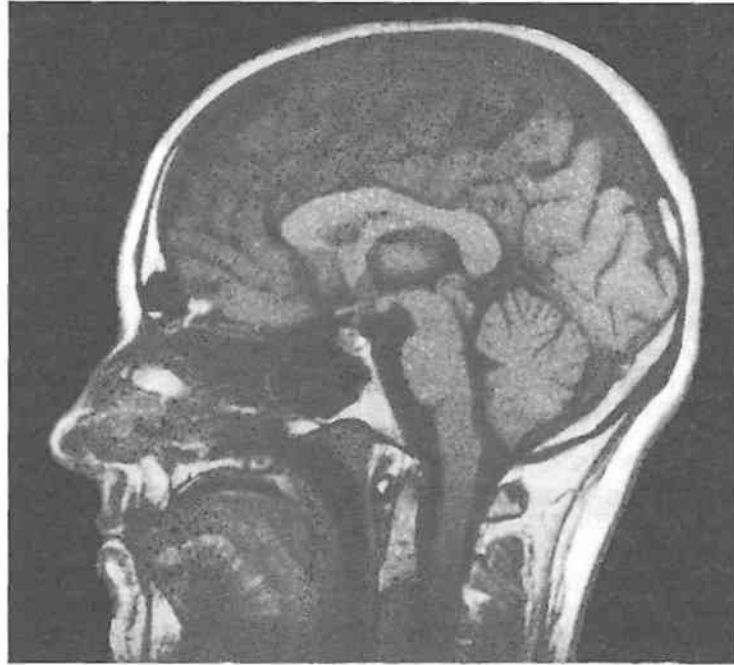


Рис. 5.13. МРТ головного мозга здорового человека (сагиттальная проекция).

ляет выявить изменения плотности гипофиза и, следовательно, дифференцировать микро- и макроаденомы, «пустое» седло и кисты от нормальной ткани гипофиза. Тем не менее патология хиазмально-селлярной области трудна для диагностики с помощью КТ-исследования из-за наличия артефактов и невозможности дифференцировать небольшие патологические образования, рентгенологическая плотность которых близка к плотности цереброспинальной жидкости или нормальной мозговой ткани. Доза рентгеновского облучения является тем фактором, который ограничивает возможность многократного исследования и длительного динамического наблюдения (рис. 5.9—5.11).

Методом выбора визуализации гипофиза и гипоталамуса, а также методом выбора топической диагностики новообразований гипоталамо-гипофизарной области является МРТ-исследование. Нормальный гипофиз на МРТ имеет очертания эллипса (рис. 5.12, 5.13).

МРТ позволяет различить стебель гипофиза, инфундибулярную ямку III желудочка, малейшие изменения структуры гипофиза, наличие кистозного компонента опухоли, отдельные кисты, кровоизлияния, кистозное перерождение гипофиза. На МРТ четко выявляются супраселлярные структуры, состояние гипофиза при «пустом» турецком седле. Костная ткань и различные обызвествления на МРТ не дифференцируются. Использование контрастных веществ значительно увеличивает диагностические возможности МРТ-исследования. Главными диагностическими критериями опухоли гипофиза являются его размеры, характер контуров, положение гипофиза по отношению к окружающим его структурам, их смещение и очаговая неоднородность МР-сигнала от аденогипофиза. Для выбора способа

Таблица 5.1. Нормальные размеры гипофиза на МРТ

Размер	Величина
Переднезадний (А)	0,7—1,2 см
Верхненижний (В)	0,6—0,9 см
Справа налево (С)	0,7—1,0 см
Объем (А·В·С·π/6)	0,28—0,41 см ³

оперативного вмешательства необходимо иметь представление о направлении преимущественного роста аденом. Принципиальным преимуществом МРТ-исследования является отсутствие лучевой нагрузки и, таким образом, возможность многократного динамического обследования больного.

5.6. Классификация гипоталамо-гипофизарных заболеваний

Гипоталамо-гипофизарные заболевания можно подразделить на заболевания с доказанным поражением собственно гипоталамуса, заболевания с предположительным гипоталамическим генезом, с гипоталамо-гипофизарным генезом и собственно гипофизарные поражения.

Классификация гипоталамо-гипофизарных заболеваний

1. *Заболевания с установленным гипоталамическим генезом*
 - 1.1. Опухоли (краниофарингиома)
 - 1.2. Генетические гипоталамические нарушения (синдромы Сото, Лоренса—Муна—Барде—Бидля, Прадера—Вилли)
 - 1.3. Гипоталамические нарушения роста и полового развития
 - 1.3.1. Синдром Каллмана
 - 1.3.2. Гипоталамический гипогонадизм
 - 1.3.3. Гипоталамические формы нанизма
 - 1.4. Синдром «изолированного гипофиза»
2. *Заболевания с предполагаемым гипоталамическим генезом*
 - 2.1. Пубертатно-юношеский диспитуитаризм
 - 2.2. Липодистрофии и липогипертрофии
3. *Заболевания гипоталамо-гипофизарного генеза*
 - 3.1. Гиперпролактинемический гипогонадизм
 - 3.2. Акромегалия и гигантизм
 - 3.3. АКТГ-зависимый гипофизарный синдром Кушинга
 - 3.4. Несахарный диабет
 - 3.5. Синдром неадекватной секреции АДГ
4. *Заболевания с установленным гипофизарным генезом*
 - 4.1. Синдром «пустого» турецкого седла
 - 4.2. Синдром Шиена—Симмондса
 - 4.3. Гипофизарный нанизм
 - 4.4. Синдромы парциального гипопитуитаризма
 - 4.4.1. Изолированный дефицит АКТГ
 - 4.4.2. Гипогонадотропный гипогонадизм
 - 4.4.3. Гипофизарный нанизм с сохраненной секрецией гонадотропинов

5.7. Краниофарингиома и другие опухолевые и системные заболевания гипоталамуса. Синдром изолированного гипофиза

Краниофарингиома — гипоталамическая опухоль, происходящая из остатков кармана Ратке (эпителиальное выпячивание задней стенки глотки зародыша, являющееся зачатком аденогипофиза), приводящая к гипофизарным нарушениям.

П а т о г е н е з. Развитие опухоли связано с нарушением эмбриональной дифференцировки клеток кармана Ратке. Опухоль может локализоваться в гипоталамусе, III желудочке, турецком седле и чаще имеет кистозное строение. Краниофарингиома является редким заболеванием, но самой частой супраселлярной опухолью у детей (5—10 % опухолей головного мозга у детей). Краниофарингиомы гормонально-неактивны, в основе клинических проявлений опухоли лежит механическое сдавление окружающих структур головного мозга.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. В большинстве случаев краниофарингиома манифестирует в детском и юношеском возрасте. Как правило, имеется сочетание симптомов внутричерепной гипертензии (головная боль, тошнота, рвота), хиазмального синдрома (бitemпоральная гемианопсия, отек диска зрительного нерва, снижение остроты зрения) и эндокринно-обменного синдрома (задержка полового и физического развития, гипопитуитаризм). Развитие отека мозга или пангипопитуитарной комы является показанием для экстренной госпитализации.

Д и а г н о с т и к а. При гормональном исследовании определяется дефицит тропных гормонов гипофиза, возможна гиперпролактинемия. Рентгенологически в 80 % случаев в опухоли выявляются кальцинаты. Методом визуализационной диагностики краниофарингиомы является МРТ-исследование.

Краниофарингиомы необходимо дифференцировать от других заболеваний, протекающих с задержкой полового и физического развития и гипопитуитаризмом, а также от других опухолей гипофиза и головного мозга.

Л е ч е н и е показано хирургическое: удаление опухоли, возможно в комбинации с протонотерапией и стереотаксическим введением в опухоль радиоизотопов. При неполном удалении краниофарингиома имеет склонность к рецидивам. Восстановление детородной функции после удаления краниофарингиомы с помощью современных методов лечения принципиально возможно. Прогноз для жизни при краниофарингиоме достаточно серьезный, так как оперативное лечение не ликвидирует обменно-эндокринных расстройств, трудоспособность больного всегда остается ограниченной. При развившемся гипопитуитаризме заместительная терапия проводится пожизненно.

Среди опухолей гипоталамической области, помимо краниофарингиомы, встречаются **глиомы, гемангиомы, дисгерминомы, гамартомы, ганглионевриномы, эпендимомы, медуллобластомы, липомы, нейробластомы, лимфомы, плазмоцитомы, коллоидные и дермоидные кисты, саркомы.**

В зависимости от локализации поражения отмечаются различной степени выраженности неврологическая симптоматика, нарушение гипофизарных функций, изменение поведения. В редких случаях, особенно в детском возрасте, гипоталамические поражения могут приводить не только к снижению, но и к активации аденогипофизарных функций (например, появление гиперпролактинемии из-за «снятия» ингибирующего влияния дофамина на секрецию пролактина или преждевременное половое созревание вследствие потери нормальной рефрактерности к влиянию гонадотропинов).

Гемангиомы с поражением гипоталамуса выявляются во время перинатального периода и до 2 лет. Дисгерминома и гамартрома обычно диагностируются в возрасте от 2 до 25 лет. В возрасте от 10 до 25 лет могут появиться дермоидные опухоли, липомы, нейробластомы. Время манифестации глиомы достаточно обширно — от периода новорожденности до 50 лет; в возрасте старше 25 лет повышается вероятность появления саркомы, коллоидной кисты.

Клинические проявления этих поражений будут зависеть от возраста, в котором манифестировала опухоль, ее локализации и размеров. Наиболее яркими клиническими проявлениями служат гипогонадизм или преждевременное половое созревание (более 50 % случаев), несахарный диабет (до 30 % случаев), психические нарушения (треть всех случаев), примерно у трети больных — ожирение или гиперфагия, у 20 % пациентов в качестве основных симптомов отмечаются сомнолесценция, анорексия, истощение, нарушение терморегуляции и, наконец, у 10 % нарушена деятельность сфинктеров. Подходы к диагностике и лечению указанных опухолей аналогичны таковым при краниофарингиоме.

Опухолевые процессы гипоталамо-гипофизарной области нередко приходится дифференцировать от системных и генетических поражений.

Вовлечение в патологический процесс гипоталамуса возможно при диссеминированном специфическом или неспецифическом инфекционном процессе, а также при диссеминации системных заболеваний. Как правило, явная клиническая картина гипопитуитаризма с выпадением той или иной функции или с развитием гиперпролактинемии формулируется скорее при хроническом диссеминированном процессе, в то время как при остром бактериальном поражении на первое место выступают общие системные признаки (интоксикация, нарушения деятельности ЦНС), а гипоталамические расстройства проявляются чаще синдромом неадекватной продукции вазопрессина.

Вероятность развития того или иного поражения зависит во многом от возраста. У новорожденных гипоталамус может пострадать в результате перинатального кровоизлияния или бактериального менингита, в возрасте нескольких месяцев возможно развитие гистиоцитоза Х, туберкулезный менингит может развиваться и у детей более старшего возраста, могут быть лейкоэмические инфильтраты, а также энцефалиты. С 10 лет увеличивается вероятность появления саркоидоза. Все эти поражения возможны и в зрелом возрасте.

Клинический пример

Больная Н., 28 лет, предъявляет жалобы на поражение кожи волосистой части головы, ушных раковин, лба и груди. Больна на протяжении 5 лет. Вначале поражение кожи трактовалось как себорейная экзема. Процесс отличался хроническим течением и резистентностью к различной терапии (витамины, антигистаминные препараты, антибиотики, кортикостероиды и пр.). Почти одновременно с возникновением кожных высыпаний отметила появление приступов сильной жажды (выпивала до 5 л жидкости в сутки с последующим обильным диурезом), аменорею, затем появились маточные кровотечения, по поводу которых к врачу не обращалась. Через год обнаружила выделения из молочных желез. Периодически вечером определялась субфебрильная температура.

Объективное исследование: патологии внутренних органов не выявлено. Поражения кожи хронического воспалительного характера локализируются на лбу, ушных раковинах, волосистой части головы, единичные высыпания имеются на коже груди. Кожа в пораженных участках диффузно гиперемирована, немного отечна, инфильтрирована. На этом фоне располагаются милиарные буровато-красные узелки, мелкие пустулы, эрозии, трещины, наслоения гнойно-геморраги-

ческих корок. В местах высыпаний отмечаются зуд, жжение, болезненность. Волосы слипшиеся, разрежены. Молочные железы развиты достаточно, мягкие, соски не изменены, при надавливании каплями выделяется молозиво.

Гинекологический осмотр: *virgo*, оволосение по женскому типу, слизистые оболочки розовые. Симптом зрачка отрицательный, матка гипотрофирована, придатки не пальпируются.

На рентгенограммах черепа нерезко выраженный остеопороз, размеры турецкого седла не изменены. Рентгенограмма грудной клетки без патологии. Данные исследования мочи по Зимницкому: колебания относительной плотности 1,000—1,005. Суточная экскреция свободного кортизола и уровень тиреоидных гормонов в пределах нормы. Определяется увеличение уровней лактатдегидрогеназы и трансаминаз. Гликемия натощак — 3,9 ммоль/л. Пролактин крови — 52,4 мкг/л (норма 2—15 мкг/л). Проба с люлиберином (внутривенное введение 100 мкг препарата) показала отсутствие гипофизарных резервов гонадотропинов.

Патогистологическое исследование кожи: эпидермис атрофичен, в дерме массивный инфильтрат из крупных клеток со светлой пенистой цитоплазмой и овальными или комочковидными ядрами, много эозинофилов.

На основании анамнеза, сопутствующей патологии, характерной клинической и патоморфологической картины поражений кожи установлен диагноз гистиоцитоза X (болезнь Хенда—Шюллера—Крисчена), проявившегося у больной своеобразным клиническим синдромом, в котором наряду с поражением кожи выявились и эндокринные нарушения.

Большинство описанных заболеваний гипоталамуса, как и любые другие патологические процессы в супраселлярной области, могут привести к сдавлению ножки гипофиза с развитием **синдрома изолированного гипофиза**. Повреждение ножки гипофиза вне зависимости от того, вызвано ли оно хирургическим вмешательством, травмой или объемным процессом, сопровождается характерным изменением секреции гипофизарных гормонов. У 80 % больных развивается несахарный диабет, причем наиболее важным фактором его развития является высота повреждения ножки: чем ближе к гипоталамусу уровень повреждения, тем с большей вероятностью развивается несахарный диабет.

Нарушение водного обмена носит трехфазный характер: вначале остро развивается полиурия, затем примерно на 7—10-й день у молодых пациентов следует фаза нормального водного обмена и, наконец, стойкое развитие несахарного диабета. Эта триада объясняется тем, что вначале остро утрачивается поступление АДГ в заднюю долю гипофиза, затем происходит ее аутолиз с выделением гормонов в кровоток и, наконец, наступает полное прекращение поступления в кровь антидиуретического гормона. В тех случаях, когда несахарный диабет развивается после травматического или хирургического повреждения, возможно спонтанное восстановление секреции АДГ спустя месяцы и даже годы.

Степень полиурии тем выше, чем выше уровень кортизола. По мере снижения продукции АКТГ (в рамках прогрессирующего гипопитуитаризма) уменьшается и выраженность полиурии (синдром Ханна). Это связано с антагонистическим взаимодействием кортизола и АДГ.

При синдроме изолированного гипофиза прекращается секреция всех тропных гормонов гипофиза с развитием вторичного гипогонадизма, гипотиреоза, гипокортицизма, недостаточности гормона роста. Патогномоничным для синдрома изолированного гипофиза феноменом является гиперпролактинемия.

Лечение больных с этим синдромом включает удаление обнаруженной опухоли, заместительную терапию несахарного диабета и пангипопитуитаризма.

5.8. Гиперпролактинемический гипогонадизм

Гиперпролактинемический гипогонадизм (ГГ) — клинический симптомокомплекс, обусловленный избытком пролактина и включающий гипогонадизм той или иной степени и патологическое отделяемое из молочных желез (необязательный признак). Понятия «гиперпролактинемия» и «ГГ» не являются синонимами.

Гиперпролактинемия (повышение сывороточного уровня пролактина) подразделяется на физиологическую (при беременности, лактации и у новорожденных), бессимптомную (биохимическую) и патологическую. Однократное обнаружение в крови повышенного уровня пролактина еще не позволяет установить диагноз ГГ.

Этиология. В соответствии с наиболее принятой в настоящее время классификацией ГГ по этиологическому принципу он подразделяется на ГГ как самостоятельное заболевание, ГГ в сочетании с другой гипоталамо-гипофизарной патологией и симптоматические формы ГГ.

Гиперпролактинемический гипогонадизм

1. **Самостоятельное заболевание**
 - 1.1. Микропролактинома
 - 1.2. Макропролактинома
 - 1.3. Идиопатические формы
2. **В сочетании с другими гипоталамо-гипофизарными заболеваниями**
 - 2.1. Соматопролактиномы, соматотропиномы, кортикотропиномы, реже — гонадо- и тиротропиномы
 - 2.2. Синдром «пустого» турецкого седла
 - 2.3. «Псевдоопухоли» мозга (внутричерепная гипертензия)
 - 2.4. Гормонально-неактивные аденомы гипофиза
 - 2.5. Объемные образования супраселлярной области (краниофарингиомы, глиомы, эктопические пинеаломы, менингиомы и т.д.)
 - 2.6. Гистиоцитоз X, саркоидоз
 - 2.7. Лимфоцитарный гипофизит
 - 2.8. Перерезка ножки гипофиза (синдром изолированного гипофиза)
3. **Симптоматический ГГ**
 - 3.1. Поражение периферических эндокринных желез
 - а) первичный гипотиреоз
 - б) поликистоз яичников
 - в) эстрогенпродуцирующие опухоли
 - г) врожденная дисфункция коры надпочечников
 - 3.2. Прием медикаментов (с антидофаминомиметической активностью), наркотиков, использование внутриматочных контрацептивов
 - 3.3. Нейрогенные нарушения
 - 3.4. Печеночная и почечная недостаточность
 - 3.5. Фенилкетонурия на свободной диете
 - 3.6. Внегипофизарная продукция пролактина
 - 3.7. Гиперпролактинемия у спортсменов

Патологическая гиперпролактинемия наблюдается как у женщин, так и, значительно реже, у мужчин. Суммарно патологическая и биохимическая гиперпролактинемия встречается не реже чем в 1 случае на 500 человек взрослого населения.

Выделяют эссенциальную (первичную) патологическую гиперпролактинемию как самостоятельное гипоталамо-гипофизарное заболевание, и

симптоматическую гиперпролактинемию, являющуюся проявлением других заболеваний и состояний.

Эссенциальная (первичная) гиперпролактинемия закономерно сопровождается развитием синдрома ГГ, характеризующегося в наиболее полном проявлении у женщин патологической галактореей, нарушением менструального цикла (аменореей), а у мужчин — снижением потенции, олигоспермией и (крайне редко) гинекомастией и галактореей.

Ранее существовала концепция, рассматривающая идиопатические формы (без выявляемой микроаденомы), микроаденомы и макроаденомы как стадии единого процесса, при котором снижение или отсутствие ингибирующего влияния гипоталамуса на секрецию пролактина приводит сначала к гиперплазии пролактотрофов, а затем к формированию микро- и макроаденом гипофиза. Поскольку на протяжении десятилетий в большинстве случаев никакой трансформации зарегистрировать не удавалось, допускалась возможность персистенции гиперплазии или микропролактиномы, не трансформирующихся в последующую стадию заболевания. В настоящее время доминирует гипотеза первично гипофизарного органического поражения (аденомы), которая возникает вследствие мутации, не выявляемой в ранних стадиях обычными методами. Конкретная мутация до настоящего времени не идентифицирована.

Размеры пролактином варьируют от нескольких миллиметров в диаметре (микроаденомы) до нескольких сантиметров (макроаденомы). Микроаденомы (опухоли менее 10 мм) встречаются преимущественно у женщин, а макропролактиномы с одинаковой частотой возникают у лиц обоего пола. В основном это доброкачественные образования. Злокачественные опухоли, метастазирующие главным образом внутрь черепа, встречаются очень редко. Большинство пролактином состоит из однородных овальных или полигональных клеток с большими ядрами и заметными ядрышками. Полиморфизм ядра, многоядерные клетки, митозы редки. При окрашивании обычными методами секреторные гранулы в пролактиномах не выявляются, что и было причиной многолетнего ошибочного отнесения большинства пролактином к гормонально-неактивным опухолям. В то же время иммуногистохимически пролактин удается выявить в 93—100 % случаев. Достаточно часто в ткани пролактином в отличие от аденом других типов обнаруживают микрокальцинаты, а также кисты, геморрагии, фиброз. Инвазивный рост наблюдается при больших размерах аденом, особенно у лиц с сывороточным уровнем пролактина более 200 мкг/л. Микропролактиномы редко, лишь в 2 % случаев, имеют признаки местного инвазивного роста. Морфологические данные о неопухолевых формах ГГ скудны, поскольку оперативному лечению подвергаются лишь больные с признаками аденомы, и если в операционном материале имеется лишь гиперплазия, то не исключается возможность технических погрешностей. Изолированная гиперплазия лактотрофов как первопричина гиперпролактинемии — редкое явление; обычно она сочетается с онкоцитомой больших размеров, сдавливающей ножку гипофиза (синдром изолированного гипофиза), но может сопровождать и другие аденомы гипофиза. Возникает также при лечении эстрогенами, при повреждении ножки гипофиза, наличии супраселлярных опухолей и т.д. У некоторых больных выявляется синдром «пустого» турецкого седла или кисты в области турецкого седла. Возможно сосуществование синдрома «пустого» турецкого седла и микроаденомы гипофиза. Все чаще описывают случаи лимфоцитарного аутоиммунного гипофизита как причины ГГ.

Так называемые идиопатические формы ГГ, по-видимому, включают как недиагностированные аденомы, так и различные функциональные ги-

перплазии, а возможно, и внегипофизарные гиперпролактинемии, существование которых изучается в последнее время.

Как ни парадоксально, наиболее изучена этиология симптоматических форм ГГ. Основным ингибитором синтеза пролактина является дофамин, все воздействия (как медикаментозные, так и эндокринные), приводящие к снижению продукции дофамина, стимулируют секрецию пролактина, избыток которого в свою очередь ингибирует циклическое выделение люлиберина.

Пролактин циркулирует в различных молекулярных формах, пролактин с большей, чем в норме (23 кДа), молекулярной массой (big- и big-big-пролактин) не обладает известной биологической активностью и, возможно, представляет собой либо комплекс пролактин — антитело к пролактину, либо димеры и тетрамеры пролактина. Big-пролактинемия не сопровождается специфической симптоматикой и не требует лечения, обычно выявляется случайно (бессимптомная, биохимическая гиперпролактинемия).

П а т о г е н е з. В основе патогенеза гипогонадизма при ГГ лежит стойкая или транзиторная гиперсекреция пролактина, который блокирует циклическое выделение гонадолиберина, что в свою очередь приводит к снижению цикличности выделения ЛГ, ФСГ, гиполутеиновой дисфункции яичников, ановуляции, гипоэстрогении. Ряд симптомов обусловлен экстрагенитальным действием пролактина: увеличение конверсии углеводов в жиры способствует ожирению; стимуляция продукции дегидроэпиандростерона надпочечниками ведет к развитию «мягкой» гиперандрогении, и, наконец, гиперпролактинемия способствует формированию синдрома остеопении, влияя на обмен витамина D, что усугубляется дефицитом эстрогенов. Пролактин вызывает лактацию и понижает либидо. Развивающийся на фоне гиперпролактинемии дефицит эстрогенов вызывает диспареунию и способствует ожирению.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. Патологические формы галактореи известны человечеству с древнейших времен. Гиппократу приписывают афоризм: «Если небеременная женщина лактирует, у нее прекращаются менструации». Также с библейских времен известен синдром галактореи у мужчин.

Пролактиномы у женщин встречаются вдвое чаще, чем у мужчин. Средний возраст женщин при дебюте заболевания — около 25—30 лет, мужчин — около 45—50 лет. Основной причиной обращения женщин к врачу является нарушение менструального цикла и/или бесплодие, и первым специалистом, осматривающим больную, является, как правило, гинеколог. Нарушения менструального цикла варьируют от опсоолигоменореи до аменореи, чаще всего вторичной. Полименорея нехарактерна.

Время наступления менархе у многих больных запаздывает (14—15 лет). У каждой 5-й больной менструации нерегулярные с момента менархе. Приливы не наблюдаются. Первичная аменорея встречается редко.

При пролактиномах галакторея редко бывает первым симптомом ГГ (не более чем у 20 % больных) и очень редко — основной жалобой, она обычно «теряется» среди более существенных для больной нарушений менструального цикла и/или бесплодия. Напротив, женщины с нервно-рефлекторной галактореей вследствие частой самопальпации железы со стимуляцией соска настойчиво жалуются в первую очередь на галакторею.

Степень выраженности галактореи варьирует от обильной и спонтанной до единичных капель при сильном надавливании. В последнем случае больные сами, как правило, галактореи не отмечают — ее обнаруживает врач при целенаправленном осмотре. По мере увеличения длительности за-

болевания галакторея уменьшается, что связано с замещением железистой ткани жировой на фоне длительной гипоестрогемии.

Бесплодие, как первичное, так и вторичное, является одной из основных жалоб при ГГ, и устранение бесплодия для многих женщин является основной целью лечения. Иногда в анамнезе имеются указания на выкидыши в ранние сроки беременности.

У большинства больных имеются снижение либидо, отсутствие оргазма, фригидность, сухость во влагалище, однако эти жалобы активно не предъявляются, и необходимость их коррекции для большинства больных отступает на задний план по сравнению с нарушением менструального цикла и бесплодием. Некоторые женщины отмечают отчетливую связь сексуальных расстройств с развитием заболевания.

Если в самых ранних описаниях заболевания подчеркивалось истощение больных на фоне обильной галактореи («молочная сухотка»), то в современных условиях, напротив, нередко выявляется умеренное ожирение (около 80 %). Достаточно часто (примерно 25 %) пациенток беспокоит избыточный рост волос на лице, вокруг сосков и по белой линии живота, но выраженность этого оволосения невелика (гирсутое число 11—18).

Головные боли, в том числе по типу мигрени, и головокружения встречаются как при макро-, так и при микропролактиномах. Субъективные и объективные признаки нарушения функции зрительных нервов у женщин с пролактиномами достаточно редки, у мужчин регистрируются чаще. При макроаденомах наблюдаются симптомы сдавления окружающей опухоль ткани гипофиза и перекреста зрительных нервов, проявляющиеся выпадением тропных функций гипофиза, хиазмальным синдромом, внутричерепной гипертензией.

У некоторых больных имеются эмоционально-личностные расстройства, склонность к депрессивным состояниям. Эти изменения во многих случаях ситуационно обусловлены (бесплодие и связанные с ним семейные конфликты), но могут быть объяснены и изменением уровня гормонов и биогенных аминов.

Молочные железы имеют мягкую консистенцию, нередко не соответствующие возрасту инволютивные изменения. Фиброзно-кистозная мастопатия и рак молочной железы встречаются не чаще, чем в среднем в популяции. При первичной аменорее или ранней манифестации ГГ молочная железа ювенильного типа, с бледными плоскими или втянутыми сосками. Гигантомастия и макромастия, воспалительные изменения околососковой области встречаются крайне редко.

Очень важны для диагностики ГГ данные гинекологического осмотра. Выявляются гипоплазия матки, отсутствие симптома «зрачка», симптома «натяжения» слизи. У заболевших в допубертатном периоде могут отмечаться гипоплазия клитора, малых половых губ. В настоящее время при ранней диагностике чаще встречаются больные без выраженной гипоплазии внутренних гениталий, более того, у некоторых больных отмечают даже некоторое увеличение яичников с их мелкокистозным перерождением.

Мужчины с гиперпролактинемией обращаются к врачу, как правило, в связи с эректильной дисфункцией, бесплодием и снижением либидо. Гинекомастия и галакторея у мужчин встречаются редко. У мужчин чаще выявляются макроаденомы гипофиза, разрушающие окружающие ткани аденогипофиза, вследствие чего в клинической картине преобладают симптомы, обусловленные дефицитом тропных гормонов гипофиза, и симптомы внутричерепной опухоли: головные боли встречаются у 68 % мужчин с пролактиномами, нарушение зрительных функций — у 65 %. При симптоматичес-

кой гиперпролактинемии правильно говорить именно о гиперпролактинемии, реже — о гипогонадизме, поскольку истинный гипогонадизм при этих формах наблюдается не всегда, да и генез этого гипогонадизма напрямую не связан только с гиперпролактинемией.

Клинические проявления гиперпролактинемии медикаментозного генеза варьируют от минимальной галактореи и/или нарушения менструального цикла до типичного синдрома персистирующей галактореи-аменореи. Медикаментозная гиперпролактинемия длительное время протекает бессимптомно.

Д и а г н о с т и к а. Если до начала 70-х годов своевременная диагностика ГГ была практически недоступна врачам, а невозможность определения уровня пролактина в крови делала диагноз предположительным, то в настоящее время определение уровня пролактина стало не только рутинным исследованием для всех женщин, страдающих аменореей, бесплодием и нарушением менструального цикла (что оправданно), так и вообще одним из основных анализов, проводимым «на всякий случай». Поскольку процент лиц, имеющих big-пролактинемия, в любой популяции достаточно большой, а вероятность случайного выявления диагностически незначимого увеличения уровня этого гормона также высока, то в дальнейшем больные подвергаются серии бессмысленных дорогостоящих обследований. Поэтому важно начинать с оценки клинического симптомокомплекса и лишь затем приступать к проведению лабораторно-инструментального исследования, состоящего из 3 этапов:

- 1) подтверждение наличия гиперпролактинемии,
- 2) исключение симптоматических форм ГГ (определение функционального состояния щитовидной железы, исключение синдрома поликистозных яичников, печеночной и почечной недостаточности, нервно-рефлекторных и медикаментозных влияний),
- 3) уточнение состояния аденогипофиза и гипоталамуса (рентгенография черепа, МРТ-исследование головы).

Вне группы ГГ дифференциальный диагноз проводится с big-пролактинемией. Последнюю можно заподозрить по отсутствию специфической клинической картины и подтвердить с помощью дополнительных методов исследования (электрофорез пролактина, использование более специфичных методов для определения уровня гормона). Кроме того, исключаются физиологическая галакторея, другие формы гипогонадизма, патология молочных желез.

В самой группе гиперпролактинемических состояний необходимо исключить симптоматические формы гиперпролактинемии, в первую очередь первичный гипотиреоз и медикаментозную галакторею, а также галакторею на фоне приема наркотиков. Кроме того, необходимо проведение дифференциальной диагностики аденом гипофиза и «пустого» турецкого седла, идиопатических форм ГГ и микроаденом, исключение гормонально неактивных образований гипоталамо-гипофизарной области.

При первичном гипотиреозе клинические проявления гиперпролактинемии могут быть различными в зависимости от времени возникновения гипотиреоза. Если первичный гипотиреоз развивается в допубертатном периоде, то у девочек развивается преждевременное половое созревание, галакторея, менометроррагии (синдром Ван-Вика—Хеннеса—Росса). Первичный гипотиреоз в зрелом возрасте влечет за собой нарушение менструального цикла вплоть до аменореи, реже — полименорею. При этом галакторея обычно выражена больше у молодых женщин.

Гиперпролактинемия обнаруживается у 30—60 % больных с синдромом поли- и склерокистозных яичников, галакторея может отсутствовать. У больных с врожденной дисфункцией коры надпочечников галакторея наблюдается редко, обычно выявляют лишь транзиторную гиперпролактинемию.

У лиц с соматической патологией, в частности с почечной и печеночной недостаточностью, клинические проявления гипогонадизма варьируют в значительной степени и не имеют прямой связи с уровнем пролактина в крови. У некоторых больных с соматической патологией именно гонадная дисфункция может явиться причиной обращения к врачу.

В особую группу можно выделить больных с галактореей на фоне нормального овуляторного и менструального цикла, имеющих клинические проявления астеноневротического синдрома, иногда с элементами канцерофобии, постоянно проверяющих наличие отделяемого из грудных желез и этой самопальпацией рефлекторно поддерживающих галакторею.

Обязательным является проведение соответствующего исследования для уточнения конкретной формы симптоматической гиперпролактинемии (функциональное состояние печени, почек и во всех случаях галактореи — щитовидной железы). Определение уровня ТТГ так же необходимо в диагностике ГГ, как и определение уровня пролактина. Иногда при сочетании галактореи и гипотиреоза клинические симптомы последнего выражены минимально.

Определение сывороточного уровня пролактина имеет не только диагностическое, но и дифференциально-диагностическое значение. Его умеренное повышение чаще всего встречается при идиопатических формах, значительно увеличен уровень пролактина при пролактиномах. Принято считать, что уровень пролактина более 200 мкг/л достоверно указывает на наличие пролактиномы даже при интактном гипофизе, по данным МРТ-исследования. Для выявления скрытой, транзиторной гиперпролактинемии определяют уровень пролактина в течение суток и в различных фазах менструального цикла. В норме уровень пролактина повышается через 2 ч. от начала сна; небольшое повышение уровня гормона отмечается во время овуляции. У некоторых женщин в этот период имеется чрезмерный подъем уровня пролактина.

Предложен ряд тестов, позволяющих изучать секрецию пролактина в условиях стимуляции: с тиролиберином, сульпиридом, церукалом. Для всех форм ГГ гипоталамо-гипофизарного генеза типично снижение реакции на стимулирующее воздействие, прямо коррелирующее у большинства больных с размерами аденомы. Изменения уровня других гормонов при ГГ достаточно типичны: неизмененный или сниженный уровень ЛГ и ФСГ с хорошей реакцией на люлиберин, уменьшение уровня эстрогенов и прогестерона, увеличение уровня дегидроэпиандростерона.

Наиболее ценным методом топической диагностики интракраниальных поражений является МРТ-исследование головы, позволяющее получить изображение головного мозга и гипофиза в 3 проекциях, не дающее лучевой нагрузки и позволяющее дифференцировать аденомы гипофиза от так называемого синдрома «пустого» турецкого седла (рис. 5.14).

Клинический пример

Больная К., 27 лет. Беспокоят отсутствие менструаций, головные боли, преимущественно в височной области, длительные, усиливающиеся после нервного напряжения. До 25-летнего возраста была практически здоровым человеком. В 25-летнем возрасте, после замужества, прекратились бывшие до этого регуляр-

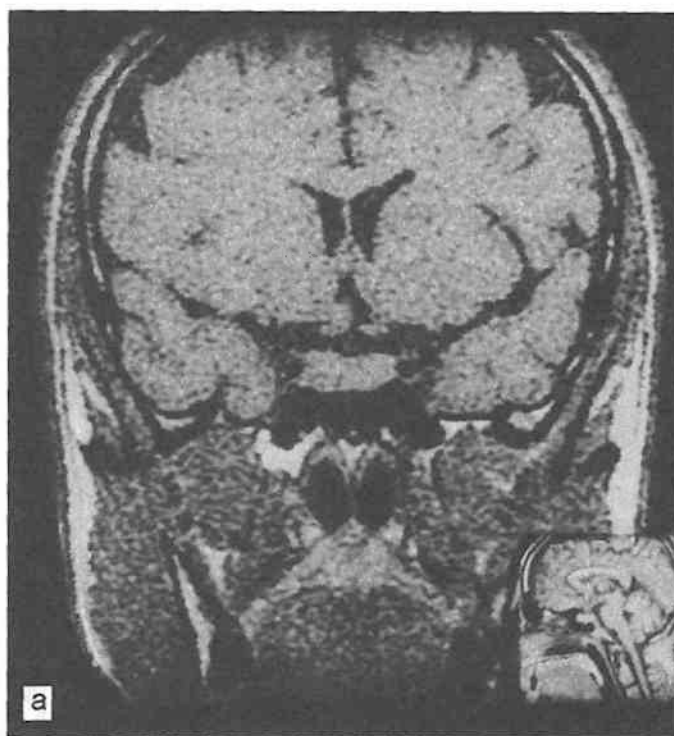


Рис. 5.14. Пролактинома. МРТ головного мозга, фронтальная (а), сагиттальная (б) и аксиальная (в) проекции.

ными менструациями, масса тела начала увеличиваться. Состояние было расценено больной как беременность, однако после гинекологического осмотра отмечен генитальный инфантилизм и предложено проведение витаминотерапии, а затем прием оральных контрацептивов в течение 3 мес. Прием нон-овлона закономерно сопровождался менструальноподобной реакцией, однако после его отмены возобновилась аменорея. В течение года к врачам не обращалась.

Объективное исследование: избыточная масса тела (индекс массы тела 29), гирсутизм число 12, молочные железы мягкие, при несильном надавливании появляются обильные капли молозивоподобного отделяемого. Пролактин крови 700 мкг/л (норма 15 мкг/л). МРТ головы: макроаденома диаметром 15 мм с супраселлярным ростом. Предложено лечение парлоделом с начальной дозы 2,5 мг с ее последующим увеличением до 5 мг. На этой дозе препарата уровень пролактина нормализовался, спустя год выявлены уменьшение размеров аденомы, ее кистозная дегенерация. Спустя 3 года от начала лечения больная забеременела и в дальнейшем родила здорового ребенка. После родов на протяжении 5 лет сохраняются регулярные менструации и нормальное содержание пролактина.

Л е ч е н и е. Первым и до настоящего времени основным препаратом для лечения ГГ является полусинтетический алкалоид спорыньи парлодел (2-бром-альфа-эргокриптин), который, стимулируя гипофизарные допаминергические рецепторы, блокирует синтез и выделение пролактина. Парлодел уменьшает частоту митозов в пролактотрофах, ингибирует рост пролактинсекретирующих аденом гипофиза. Нормализация секреции пролактина

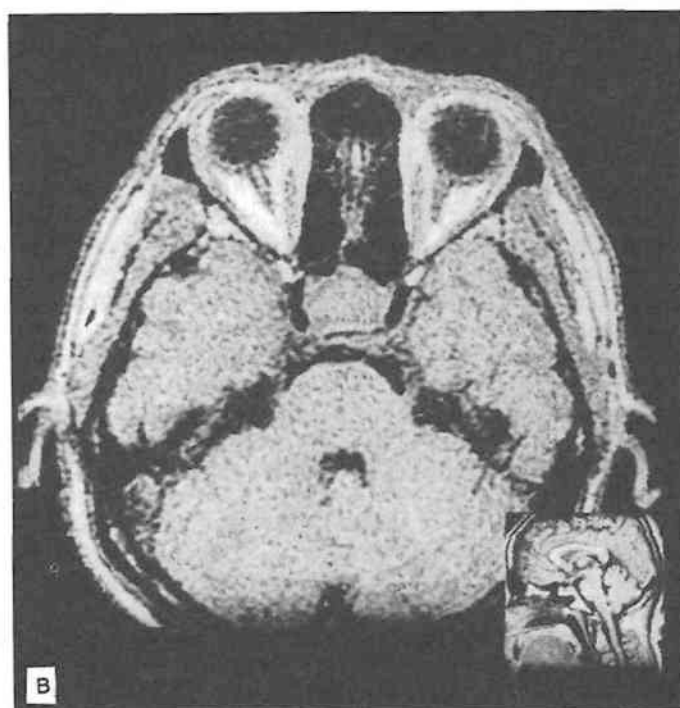


Рис. 5.14. Продолжение.

у большинства больных приводит к восстановлению циклической активности гипоталамуса, повышению продукции гонадотропных гормонов, восстановлению двухфазного менструального цикла и фертильности. Парлодел применяют, начиная с 1,25 мг (0,5 таблетки) препарата 1—3 раза в день во время еды с дальнейшим увеличением дозы до 2,5 мг (1 таблетка) 2—4 раза в день. Однократная доза парлодела ингибирует секрецию пролактина в среднем на 12 ч. Побочные явления при лечении парлоделом (тошнота, ортостатическая гипотензия, запор) обычно кратковременны и исчезают при уменьшении дозы.

У больных с идиопатической формой ГГ и микроаденомами при развитии беременности парлодел обычно отменяют, хотя препарат не обладает abortивным или тератогенным действием. Лечение парлоделом проводят до наступления беременности, а при нежелательности последней препарат применяют длительно циклами по 12—36 мес под контролем уровня пролактина в крови. После отмены препарата, как правило, возникает рецидив ГГ. Однако известны случаи полной ремиссии заболевания после родов, индуцированных парлоделом, в том числе и у больных с макропролактиномами. При недостаточной эффективности парлодела могут быть использованы комбинированная терапия парлоделом и стимуляция овуляции (кломифен, гонадотропины).

При резистентности к парлоделу или его непереносимости используют новейшие агонисты дофамина — норпролак (1 раз в день) или достинекс (1—2 раза в неделю). При макроаденомах используют парлодел и проводят хирургическое удаление аденом. На сегодняшний день оперативное лечение применяют в основном при непереносимости агонистов дофамина или рефрактерности к ним.

Беременность, вызванная парлоделом у женщин с микроаденомами, как правило, не сопровождается значительным ростом аденомы. Особая осторожность требуется лишь у больных с относительно крупными микроаденомами, диаметром в 7—10 мм. Обычно перед зачатием проводят годичный курс лечения парлоделом.

Высокая антимитотическая активность парлодела приводит к замедлению роста и уменьшению пролактинсекретирующих аденом гипофиза с формированием синдрома «пустого» турецкого седла. В связи с этим на фоне тщательного предохранения от беременности парлодел может быть использован и у лиц с макропролактиномами без предварительного ингибирования роста аденомы другими методами. При появлении у забеременевших женщин хиазмального синдрома может быть рекомендовано лечение парлоделом до родоразрешения. При этом, как правило, хиазмальный синдром регрессирует.

При современных методах лечения прогноз для жизни и сохранения фертильности при ГГ благоприятный, длительные (более 5 лет) ремиссии после прекращения лечения наблюдаются у 5—10 % больных.

5.9. Акромегалия и гигантизм

Акромегалия и гигантизм — нейроэндокринные синдромы, возникающие вследствие избыточной продукции и/или повышенной биологической активности гормона роста (ГР).

Эти два заболевания следует рассматривать как возрастные вариации одного и того же патологического процесса, конкретные клинические проявления которого определяются степенью завершенности остеогенеза.

У детей и подростков с незакончившимся ростом хроническая гиперпродукция гормона роста проявляется гигантизмом, характеризующимся чрезмерным, превышающим физиологические границы, сравнительно пропорциональным эпифизарным и периостальным ростом костей, увеличением мягких тканей и органов.

У взрослых, поскольку после окостенения эпифизарных хрящей дальнейший рост невозможен, развивается акромегалия (от *akros* — крайний, *tegas* — большой). При этой патологии также отмечается ускоренный рост тела, но не в длину, а в ширину за счет мягких тканей, что проявляется диспропорциональным периостальным ростом костей скелета, увеличением массы внутренних органов и характерным нарушением обмена веществ.

Впервые как самостоятельное заболевание акромегалия была описана Пьером Мари в 1886 г. В 1887 г. Оскар Минковский доказал, что в основе заболевания лежит обусловленная опухолью гиперфункция гипофиза.

Э т и о л о г и я. Исходя из классической схемы гипоталамо-гипофизарной регуляции соматотропной функции, можно выделить ряд возможных механизмов, способствующих ее гиперфункции и характерным клиническим проявлениям:

- исходное нарушение регуляции на уровне гипоталамуса или выходящих отделов центральной нервной системы, реализующееся в избыточном образовании соматолиберина или недостаточной секреции соматостатина;
- первичное возникновение опухолевого процесса в гипофизе с нарушением гипоталамического контроля и автономной гиперсекрецией ГР или его активных форм;
- увеличение образования и активности соматомединов, непосредственно влияющих на рост костно-суставного аппарата.

Наиболее частой причиной развития акромегалии и гигантизма является автономная продукция ГР аденомой гипофиза. В большинстве случаев при акромегалии выявляется макроаденома. По своему происхождению соматотропиномы (опухоли из соматотрофов аденогипофиза) являются моноклональными опухолями, развивающимися в результате соматической мутации соматотрофов. В 40 % случаев всех соматотропином может быть выявлена мутация Gsp-белка, обеспечивающего димеризацию α - и β -субъединиц G-белков, результатом которой является активация рецепторов соматолиберина (рилизинг-гормон гормона роста, ГР-РГ). Такие опухоли чаще являются микроаденомами (диаметр до 10 мм), электронно-микроскопически в них определяются гранулы высокой плотности, они реже обладают инвазивным ростом и являются более чувствительными к терапии дофаминомиметиками и аналогами соматостатина.

При акромегалии аденомы гипофиза, секретирующие ГР, выявляются в 99 % случаев. Иммуногистохимически, помимо чистых соматотропных аденом (около 45 %), выделяют смешанные пролактосоматотропиномы (около 30 %). Остальные 25 % аденом, кроме того, продуцируют другие аденогипофизарные гормоны: ТТГ, α -субъединицу, гликопротеидные гормоны гипофиза, ЛГ, ФСГ.

Эктопированная продукция ГР с развитием акромегалии встречается редко при раке легкого, молочной железы, опухолях поджелудочной железы и яичников. Менее чем в 1 % от всех случаев акромегалии выявляется эктопическая гиперпродукция ГР-РГ. Чаще всего речь идет о карциноидных опухолях легкого, тонкой кишки и тимуса.

Соматотропинома может быть составной частью так называемого синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН-1), включающего еще гиперплазию или аденому паращитовидных желез и опухоли островково-клеточного аппарата (инсулиномы, гастриномы). При МЭН-1 может быть выявлена делеция хромосомы 11, которая встречается в 16 % случаев соматотропиномы.

Кроме того, акромегалия может быть составной частью синдрома Мак-Кьюн—Олбрайта и комплекса Карни. Первый представлен сочетанием фиброзной дисплазии костей, преждевременного полового созревания, акромегалии, пятен на коже цвета кофе с молоком, гиперфункцией других эндокринных желез. Комплекс Карни является аутосомно-доминантным заболеванием с мультицентричным ростом опухолей: миксома сердца, пигментная узловатая дисплазия надпочечников, соматотропинома и др.

П а т о г е н е з. Изменения в органах при акромегалии сводятся к их истинной гипертрофии и гиперплазии (спланхномегалии), что связано с преимущественным разрастанием мезенхимальных тканей. Увеличены паренхима и строма всех внутренних органов: легких, сердца, печени, поджелудочной железы, кишечника, селезенки и т.д. С прогрессированием заболевания, в связи с пролиферацией соединительной ткани во всех органах происходят склеротические изменения, сопровождающиеся прогрессирующим развитием их недостаточности. Параллельно отмечается повышение риска возникновения доброкачественных и злокачественных новообразований во всех тканях и органах, включая и эндокринные.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. В большинстве случаев акромегалия развивается в возрасте от 30 до 50 лет, чаще встречается у женщин, поскольку как сама беременность, так и ее нефизиологическое прерывание являются факторами, активирующими соматотропную функцию. Подавляющее большинство случаев гигантизма и акромегалии спорадично. Акромегалия встречается с частотой 3—4 случая на 1 млн населения.

Клинически акромегалия проявляется увеличением кистей, стоп, изменением внешности, нарушениями углеводного обмена, менструального цикла и другими симптомами.

Клиническая картина акромегалии	
Жалобы, %	Объективные признаки, %
• Увеличение конечностей — 100 • Головная боль — 86 • Парестезии — 78 • Отечность рук и лица — 67 • Выраженная потливость — 62 • Выраженная утомляемость — 61 • Боли в спине, суставах — 56 • Нарушения менструального цикла — 52 • Боли в области сердца — 36	• Увеличение черт лица — 100, диастема — 73, прогнатизм — 16 • Увеличение конечностей — 100 • Отеки лица, рук — 71 • Изменения кожи: себорея, акне — 24 • Повышенная влажность кожных покровов — 36 • Гирсутизм — 32 • Повышение АД — 24 • Деформация скелета — 9,1 • Зоб — 7,3 • Нарушения углеводного обмена — 49 • Аденома гипофиза — 100



Рис. 5.15. Внешний вид больной с акромегалией.

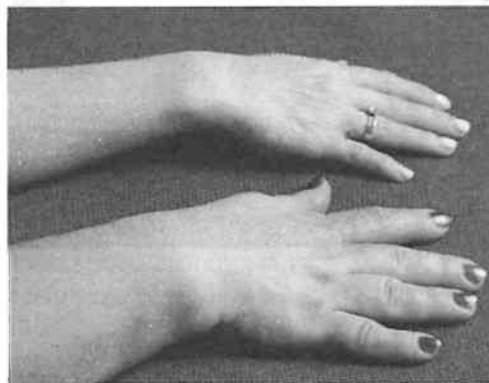


Рис. 5.16. Увеличение кисти, утолщение пальцев при акромегалии (рядом кисть здорового человека).

Симптоматика акромегалии может быть сгруппирована следующим образом:

- Синдром внутричерепной гипертензии: повышение внутричерепного давления и/или компрессия диафрагмы турецкого седла растущей опухолью обуславливает развитие головных болей при акромегалии. В последнем случае головные боли носят наиболее упорный характер, доводя больного до иступления.
- Синдромы, связанные с действием избытка ГР на органы и ткани, проявляются прогрессирующим патологическим увеличением линейного роста (при гигантизме) и (при акромегалии) размеров тела, кистей, стоп, носа, нижней челюсти, из-за чего больные вынуждены часто менять обувь, перчатки. Изменение внешности, проявляющееся огрубением черт лица, связано с увеличением надбровных дуг, скуловых костей, нижней челюсти. Отмечается гипертрофия мягких тканей лица: носа, губ, ушей (рис. 5.15, 5.16).

Увеличение нижней челюсти ведет к изменению прикуса (прогнатизм) за счет расхождения межзубных промежутков (диастема). Так, люди, привыкшие перекусывать нитку при шитье, отмечают невозможность выполнения этого действия. Язык увеличен (макроглоссия), на нем видны отпечатки зубов (рис. 5.17).

Увеличение количества и повышение функциональной активности потовых желез ведут к значительной потливости (при осмотре можно иногда увидеть ручейки пота, стекающие по телу больного). Активация и гипертрофия сальных желез, утолщение кожи приводят к ее характерному виду (плотная, утолщенная, с глубокими складками, более выраженными на волосистой части головы). В области кожных складок и местах повышенного трения отмечается гиперпигментация. Нередко выявляется гипертрихоз.

Влияние ГР на мышцы и внутренние органы на начальных этапах заболевания малозаметно, а порой, особенно у спортсменов и лиц физического труда, воспринимается позитивно, поскольку увеличиваются работоспособ-



Рис. 5.17. Макроглоссия при акромегалии.

ность и физическая активность, но по мере прогрессирования заболевания мышечные волокна дегенерируют (из-за пролиферации соединительной ткани и относительного отставания роста кровеносных сосудов от увеличения массы), обуславливая нарастающую слабость, прогрессирующее снижение работоспособности.

Гипертрофией хрящевой ткани объясняют появление артралгии; онемение и потеря чувствительности пальцев рук (симптом карпального туннеля) обусловлены сдавлением срединного нерва

в карпальном туннеле; осиплость голоса — сдавлением возвратного гортанного нерва.

Из-за нарушения кровоснабжения и склерозирования гипертрофированных внутренних органов развивается легочная и сердечная недостаточность, являющаяся причиной гибели больных.

Синдром апноэ во сне развивается у 80 % больных с акромегалией. Это связано с разрастанием мягких тканей верхних дыхательных путей и поражением дыхательных центров. Некомпенсированная длительная гиперпродукция ГР ведет к развитию концентрической гипертрофии миокарда, которая сменяется гипертрофической миокардиодистрофией, а в запущенных случаях заболевания она переходит в дилатационную, что ведет к прогрессирующей сердечной недостаточности.

- Синдром репродуктивных расстройств, связанный с сопутствующей гиперпродукцией пролактина либо с пролактоподобными эффектами ГР, проявляется нарушением менструального цикла вплоть до аменореи, а также часто галактореей у женщин, импотенцией у мужчин.
- Синдром эндокринных расстройств, связанный с влиянием ГР на различные виды обмена, а также с изменением деятельности других желез внутренней секреции, проявляется нарушением толерантности к глюкозе и явным сахарным диабетом (с характерными жалобами на жажду, обильное и учащенное мочеиспускание и т.п.), изменением фосфорно-кальциевого обмена (повышение уровня неорганического фосфора, усиление выделения кальция с мочой), нарушением жирового обмена под влиянием липолитического действия ГР (повышение в крови содержания свободных жирных кислот, холестерина); выявляется также увеличение щитовидной железы. По мере прогрессирования роста опухоли развивается клиническая картина гипоталамо-гипофизарной недостаточности, включающая формирование вторичного гипотиреоза, гипокортицизма, гипогонадизма.
- Синдром нарушения функции черепных нервов:
 - хиазмальный синдром (бitemпоральная гемианопсия, сужение полей зрения); изменения на глазном дне включают отек и атрофию диска зрительного нерва;
 - компрессия гипоталамуса и нарушение ликвородинамики ведут к появлению сонливости, иногда к полиурии (два последних симп-

тома отчасти могут быть обусловлены наличием сахарного диабета), могут быть подъемы температуры, эпилептиформный синдром, anosmia, ptosis, двоение, снижение чувствительности кожи лица, снижение слуха.

Выраженность клинической картины зависит от формы, стадии и степени активности заболевания. Течение заболевания бывает доброкачественным, медленно прогрессирующим и злокачественным. Некоторые авторы выделяют особую «дезертирующую» форму акромегалии с периодами спонтанных ремиссий, обусловленных, вероятно, кровоизлиянием в опухоль. Злокачественный же вариант характеризуется быстрым прогрессированием клинических проявлений акромегалии и стремительным ростом опухоли с ранним формированием хиазмального синдрома.

При акромегалии нередко выявляются узловой или диффузный зоб, аденоматозная гиперплазия надпочечников, фиброзно-кистозная мастопатия, фибромиома матки, поликистоз яичников, полипоз кишечника. Полипы кишечника встречаются в 22—53 % случаев, кишечные аденокарциномы — в 7 % всех случаев акромегалии.

Клинический пример

Больной Б., 28 лет, поступил с жалобами на изменение внешности, увеличение размера нижней челюсти, кистей рук, стоп, нечистоту кожи лица (высыпания по типу акне), периодически ощущение онемения кистей рук, стоп, потливость, приступы сердцебиений.

Объективное исследование: рост 182 см, масса тела 100 кг; состояние удовлетворительное; кожные покровы влажные; на лице, груди, спине видны высыпания по типу акне; стопы и кисти рук увеличены, ЧД 14 в минуту, дыхание везикулярное, хрипов нет, перкуторные размеры сердца в пределах нормы, тоны ясные, шумов нет. АД 120/80 мм рт.ст., ЧСС 70 в минуту, патологии органов желудочно-кишечного тракта и мочевой системы не выявлено.

Щитовидная железа увеличена до II степени, мягкоэластичная, подвижная, узлов нет, глазные симптомы отрицательны.

Уровень глюкозы натощак 4,2 ммоль/л, ТТГ 1,5 мМЕ/мл (норма 0,35—5,5 мМЕ/л), ГР 19,6 нг/мл (норма 0,5—5,0 нг/мл), пролактин — 258,9 мкг/л (норма 2—15).

Рентгенограмма левой стопы: структура костей не изменена, продольный свод стопы утолщен, видны субпериостальные наслоения.

УЗИ щитовидной железы: расположена обычно, контуры ровные, четкие, структура долей железы неоднородна за счет множества мелких анэхогенных включений. Перешеек — 5,5 мм, правая доля 61×27×25 мм, левая 57×32×32 мм, объем железы 50 мл.

МРТ головного мозга: на полученных изображениях гипофиз увеличен 20,7×12,6×16 мм, контуры его четкие, ровные, структура неоднородная. Отмечается слабо выраженное увеличение тел боковых желудочков. Субарахноидальные пространства больших полушарий и мозжечка не расширены.

Заключение: кистозная аденома гипофиза.

Консультация окулиста: поля зрения не изменены. Диск зрительного нерва с четкими границами, вены полнокровны, артерии резко сужены.

Клинический диагноз: акромегалия, активная форма; интраселлярная аденома гипофиза (соматотропинома) без нарушения зрительных функций. Эутиреоидный диффузный зоб II степени.

Д и а г н о с т и к а. В основе лабораторной диагностики акромегалии лежит исследование уровня ГР. У многих больных он резко повышен, и в этом случае при развернутой клинической картине диагноз можно считать установленным. Однако у ряда больных уровень ГР лишь слегка повышен или соответствует нормальному (0,5—5,0 нг/мл). В связи с этим был пред-

ложен ряд функциональных проб, имеющих большую информативность. Глюкозотолерантный тест подразумевает исследование плазменного уровня ГР исходно, а также в пробах крови каждые 30 мин на протяжении 2,5–3 ч после введения 75 г глюкозы. В норме при нагрузке глюкозой уровень ГР снижается. В активной фазе акромегалии уровень ГР не уменьшается ниже 2 нг/мл или выявляется парадоксальное повышение уровня ГР. В 60 % случаев при акромегалии через 30–60 мин после введения тиролиберина (500 мкг внутривенно) определяется патологическое увеличение уровня ГР (на 50–1000 % от исходного и более). В норме какая-либо реакция на тиролиберин отсутствует.

Наиболее информативным исследованием при лабораторной диагностике акромегалии является определение уровня ИРФ-1 (соматомедина С). У взрослых единственной причиной повышения уровня ИРФ-1 является акромегалия, а выявление нормального уровня ИРФ-1 практически исключает этот диагноз. ИРФ-1 (в отличие от ГР) имеет более длительный период полужизни в плазме и отражает уровень ГР на протяжении длительного времени.

При клинически манифестной и гормонально подтвержденной акромегалии топическая диагностика аденомы гипофиза затруднений, как правило, не представляет. При макроаденоме выявляются характерные изменения на краниограмме; методом выбора визуализации аденомы является МРТ-исследование.

Д и ф ф е р е н ц и а л ь н а я д и а г н о с т и к а. Гигантизм дифференцируют от других форм высокорослости (конституционально высокий рост, синдром Клайнфелтера, первичный гипогонадизм различной этиологии). Акромегалию дифференцируют от пахидермопериостоза, тяжелого гипотиреоза, болезни Педжета, синдрома Мари—Бамбергера.

При болезни Педжета (деформирующая остеодистрофия) избирательно утолщаются и деформируются проксимальные отделы трубчатых костей с грубой трабекулярной перестройкой кости. Для заболевания характерны уменьшение лицевого скелета и значительное увеличение лобных и теменных костей, формирующих «башенный» череп. Размеры турецкого седла при болезни Педжета не изменены, разрастание и утолщение мягких тканей отсутствует.

Пахидермопериостоз (от *rachys* — плотный, *derma* — кожа, *periosteum* — надкостница) — синдром Турена—Соланта—Голе является наследственной аномалией кожи и костной системы, характеризующейся кератопахидермией лица, складчатостью кожи головы, гиперплазией слюнных желез, утолщением надкостницы костей лицевого скелета и конечностей, увеличением размеров кистей и стоп. Для заболевания характерно развитие гиперостоза длинных трубчатых костей (чаще дистальных отделов костей голени и предплечий). На рентгенограммах отмечается выраженное утолщение кортикального слоя, наружная поверхность которого нередко имеет неровный бахромчатый и даже игольчатый контур. Отмечается расслоение периоста.

Синдром Мари—Бамбергера характеризуется системным поражением больших и малых трубчатых костей, проявляющимся образованием периостальных наслоений вокруг их диафизов и метафизов. Это заболевание является вторичным, представляя собой реакцию костной системы на протекающее хроническое заболевание (новообразование в легких, средостении, туберкулез, гнойные плевриты, лимфогранулематоз, цирроз печени и т.д.). Периостоз при синдроме Мари—Бамбергера является неассимилированным, имеющим демаркационную линию.

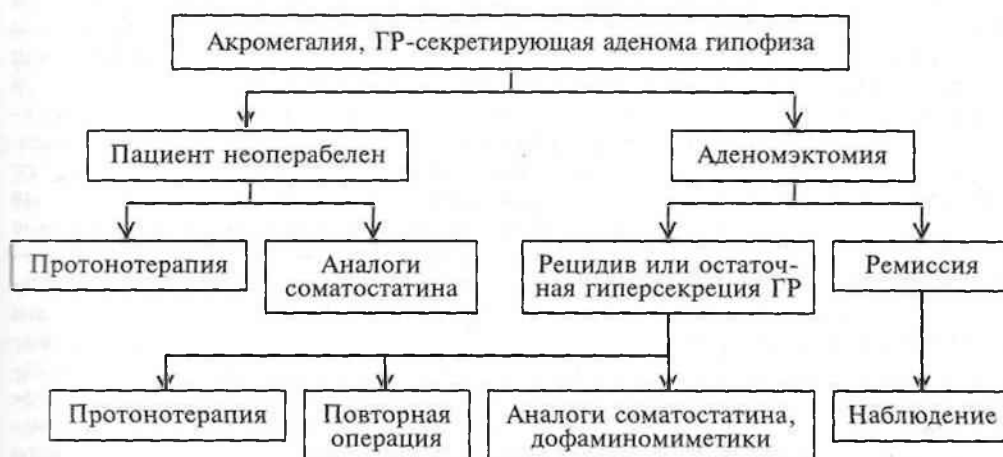
Лечение. Целью лечения акромегалии являются ликвидация автономной гиперпродукции ГР, нормализация уровня ИРФ-1 в крови и отсутствие повышения плазменного уровня ГР в глюкозотолерантном тесте (75 г глюкозы) выше 1 нг/мл. Указанные критерии соответствуют ремиссии заболевания. Эта цель достигается удалением опухоли гипофиза или редукцией опухолевой массы.

Методом выбора при лечении больных с акромегалией является трансфеноидальное удаление аденомы гипофиза. При микроаденомах в 85 % случаев уровень ГР после операции возвращается к норме. В случае небольших инкапсулированных аденом оперативное лечение, как правило, приводит к стойкой ремиссии заболевания. При макроаденомах полное излечение после первой операции достигается в 30 % случаев. Наихудший прогноз имеют опухоли с экстракsellярным ростом. С помощью протонотерапии на область гипофиза у большинства пациентов удается достичь снижения уровня ГР через 1 год после проведения курса лечения. Тем не менее через 10 лет после протонотерапии у 70 % больных спонтанный уровень ГР в среднем не превышает 10 нг/мл.

Для медикаментозной терапии, которая может рассматриваться лишь как временная или паллиативная, в настоящее время используются дофаминомиметики и аналоги соматостатина. При лечении дофаминомиметиками (бромкриптин, парлодел) у 54 % пациентов наблюдается снижение уровня ГР ниже 10 нг/мл, и лишь у 20 % — ниже 5 нг/мл. Уменьшение размеров опухоли отмечается не более чем у 20 % пациентов. Значительно более эффективно лечение длительнодействующими аналогами соматостатина (октреотид, сандостатин, сандостатин-лар). У 90 % пациентов при этом определяется снижение уровня ГР, у 53 % больных уровень ГР снижается ниже 5 нг/мл. Имеются данные, свидетельствующие о большем проценте радикально проведенных аденомэктомий в случае, если операции предшествовало лечение октреотидом.

Универсального метода лечения при акромегалии в настоящее время не разработано. Как это следует из приведенного алгоритма лечения акромегалии (схема 5.1), зачастую для достижения поставленных целей необходимы комбинация и последовательное использование нескольких методов лечения.

С х е м а 5.1. Лечение акромегалии



5.10. Пангипопитуитаризм

Гипоталамо-гипофизарная недостаточность (пангипопитуитаризм) — клинический синдром, развивающийся в результате деструкции аденогипофиза с последующим стойким снижением продукции тропных гормонов и нарушением деятельности периферических эндокринных желез.

Одной из форм гипоталамо-гипофизарной недостаточности является болезнь Симмондса, под которой подразумевают послеродовой септикоэмболический некроз АГ, приводящий к тяжелой кахексии и инволюции органов и тканей. Болезнь Шиена — наиболее часто встречающийся и более доброкачественно текущий вариант послеродового пангипопитуитаризма.

Этиология. Наиболее частой причиной гипопитуитаризма являются нарушения кровообращения в гипоталамо-гипофизарной области (кровоизлияние, ишемия), развивающиеся после родов, осложненных массивной (более 1 л) кровопотерей, тромбоэмболиями, сепсисом.

Гипертрофия передней доли гипофиза во время беременности, сменяющаяся ее инволюцией после родов, способствует тому, что все перечисленные осложнения ведут к нарушению кровообращения в гипофизе, ангиоспазмам, гипоксии и некрозу. Повторные и частые беременности и роды как факторы функционального напряжения гипофиза предрасполагают к развитию гипопитуитаризма. Ишемические изменения в гипофизе, хотя и редко, могут возникать у мужчин после желудочно-кишечных, носовых кровотечений. В последние годы гипоталамо-гипофизарную недостаточность у женщин с тяжелым токсикозом во второй половине беременности в ряде случаев связывают с развитием аутоиммунного процесса в гипофизе — лимфоцитарного гипофизита.

Более редкими причинами пангипопитуитаризма являются опухоли гипоталамо-гипофизарной области, метастазы опухолей в гипоталамо-гипофизарную область, травмы (тяжелая травма головы с отрывом ножки гипофиза, облучение и оперативные вмешательства на гипофизе), гранулематозные процессы (саркоидоз, эозинофильная гранулема, сифилис).

Патогенез. В основе патогенеза пангипопитуитаризма лежит дефицит тропных гормонов и гормона роста (ГР). В зависимости от локализации, обширности и интенсивности деструктивного процесса выпадение или снижение гормонообразования в гипофизе может быть равномерным и полным (пангипопитуитаризм) или частичным, при котором сохраняется продукция одного или нескольких гормонов. Хотя некротические процессы в гипофизе отмечены в 1,1—8,8 % всех аутопсий, частичная гормональная недостаточность развивается при поражении 60—70 % передней доли, а пангипопитуитаризм — при поражении 90 % и более. В результате наступает вторичная гиподисфункция надпочечников, щитовидной и половых желез. В редких случаях одновременного вовлечения в патологический процесс задней доли или ножки гипофиза возможно снижение уровня вазопрессина с развитием несахарного диабета. Следует учитывать, что одновременное снижение содержания АКТГ и кортикостероидов, антагонистичных вазопрессину в отношении водного обмена, может нивелировать, смягчать клинические проявления недостаточности вазопрессина. Снижение продукции гормона роста с его универсальным влиянием на белковый синтез приводит к прогрессирующей атрофии гладкой и скелетной мускулатуры и внутренних органов (спланхномикрия). Выраженное снижение массы тела наступает примерно у 25 % больных. Выпадение продукции пролактина приводит к алактрии. При парциальном гипопитуитаризме наиболее часто

страдают гонадотропная и соматотропная функции, значительно реже нарушается продукция АКТГ и ТТГ.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. Проявления пангипопитуитаризма определяются скоростью развития и объемом (сохранение отдельных тропных функций) деструкции аденогипофиза.

Заболевание встречается значительно чаще (65 %) у женщин молодого и среднего возраста (20—40 лет), но известны случаи заболевания и в пожилом, и в более раннем возрасте. Описано развитие синдрома Шиена у девочки 12 лет после ювенильного маточного кровотечения. В большинстве случаев заболевание развивается медленно, в течение нескольких лет. Чаще первыми снижаются соматотропная и гонадотропная активность, затем тиреотропная и адренокортикотропная функции. Иногда в клинической картине доминирует неуклонно нарастающая потеря массы тела, в среднем составляющая 2—6 кг в месяц, но при тяжелом течении достигающая 25—30 кг. Истощение обычно равномерное, мышцы атрофируются, внутренние органы уменьшаются в объеме. Отеков, как правило, не бывает. Однако выраженное истощение при гипопитуитаризме наблюдается лишь у 25 % больных и иногда возникает в конце болезни.

Характерны изменения кожных покровов: истончение и сухость придают коже вид папиросной бумаги, отмечаются сморщивание, шелушение в сочетании с бледно-желтушной, восковидной окраской. Исчезают волосы в подмышечных впадинах и на лобке. Общий вид больных достаточно своеобразный. Иногда на фоне общей бледности появляются участки грязно-землистой пигментации на лице и в естественных складках кожи, акроцианоз. В результате снижения синтеза меланина (обусловленного дефицитом МСГ) депигментируются соски и кожа в области промежности.

Потоотделение и секреция слюнных желез ослабевают. Развиваются ломкость и выпадение волос, их раннее поседение, декальцинация костей, атрофируется нижняя челюсть, разрушаются и выпадают зубы. Быстро нарастают явления маразма и старческой инволюции.

Характерны резчайшая общая слабость, апатия, адинамия вплоть до полной обездвиженности, гипотермия, ортостатический коллапс и коматозное состояние, которые без специфической терапии приводят к гибели больного.

Уменьшение продукции тиреотропного гормона ведет к быстрому или постепенному развитию гипотиреоза. Возникают зябкость, сонливость, вялость, адинамия, снижается умственная и физическая активность. Урежается число сердечных сокращений, тоны сердца становятся глухими, артериальное давление снижается. Развиваются атония желудочно-кишечного тракта и запор.

Задержка жидкости, характерная для гипотиреоза, у больных с гипопитуитаризмом проявляется по-разному. При выраженном истощении отеков обычно нет, а у больных с преобладанием симптомов гипогонадизма и гипотиреоза при отсутствии дефицита АКТГ большой потери массы тела, как правило, не бывает.

Одно из ведущих мест в клинической симптоматике занимают расстройства половой сферы, вызываемые снижением или полным выпадением гонадотропной регуляции половых желез. Половые нарушения нередко предшествуют появлению всех других симптомов. Утрачивается половое влечение, снижается потенция. Наружные и внутренние половые органы постепенно атрофируются. В вагинальных мазках отсутствуют признаки эстрогенной активности. У женщин прекращается менструация, грудные железы уменьшаются в объеме. При развитии заболевания после родов ха-

рактерны агалактия и аменорея (менструации не возобновляются). В редких случаях затяжного и стертого течения болезни менструальный цикл хотя и нарушается, но сохраняется и даже возможна беременность. У мужчин исчезают вторичные половые признаки (лобковое, подмышечное оволосение, усы, борода), атрофируются яички, предстательная железа, семенные пузырьки, половой член. В результате канальцевой и интерстициальной недостаточности яичек возникает олигоазооспермия и снижается уровень тестостерона.

Острая аденогипофизарная недостаточность (гипофизарная кома) представляет собой сочетание острой надпочечниковой недостаточности и гипотиреоидной комы.

Д и а г н о с т и к а. В типичных случаях диагностика пангипопитуитаризма не представляет затруднений. Появление после осложненных родов или в связи с другой причиной комплекса симптомов недостаточности коры надпочечников, щитовидной и половых желез свидетельствует в пользу гипоталамо-гипофизарной недостаточности. При тяжелых формах (болезнь Симмондса) доминируют потеря массы тела, атрофия мышц, кожи, подкожной клетчатки, выпадение волос, гипотермия, гипотензия, остеопороз, апатия, психический маразм. При болезни Шиена клиническая картина развивается постепенно, в ряде случаев достигая манифестной стадии спустя многие годы после родов, проявляясь выпадением не всех, а отдельных аденогипофизарных функций. В типичном случае обнаруживается синдром «7 А» (аменорея, агалактия, потеря аксиллярного оволосения, депигментация ареол, «алебастровая» бледность и гипотрофия кожи, апатия, адинамия).

У больных с вялотекущим заболеванием диагноз ставится поздно, хотя отсутствие лактации после родов, осложненных геморрагией, длительное снижение трудоспособности и нарушения менструальной функции должны наводить на мысль о гипопитуитаризме.

Частыми лабораторными находками при гипопитуитаризме являются гипохромная и нормохромная анемия, особенно при выраженном гипотиреозе, иногда лейкопения с эозинофилией и лимфоцитозом. Уровень глюкозы в крови низкий, гликемическая кривая с нагрузкой глюкозой уплощена. Содержание холестерина в крови повышено.

При гормональном исследовании определяется сочетание низких уровней гормонов периферических эндокринных желез (T_4 , тестостерон, эстрадиол, суточная экскреция свободного кортизола с мочой) со сниженными или низкими уровнями тропных гормонов и ГР.

Для уточнения резервов гипофизарных гормонов показаны стимулирующие тесты с релизинг-гормонами (тиролиберин, гонадотропин-релизинг-гормон). При вторичном (в отличие от первичного) гипокортицизме (аддисонова болезнь) выпадения секреции минералокортикоидов не происходит, поскольку секреция последних регулируется преимущественно независимо от влияний АКТГ. Однако при длительном дефиците АКТГ, который, кроме секреторного, оказывает на кору надпочечника и трофическое действие, помимо пучковой и сетчатой зоны, атрофии может подвергнуться и клубочковая зона коры надпочечников, чему будут соответствовать снижение плазменного уровня альдостерона и увеличение активности ренина в плазме крови. Для диагностики вторичного гипокортицизма используется проба с $1-24$ АКТГ (синактен — белок, состоящий из первых 24 аминокислот нативного АКТГ) в сочетании с определением уровня АКТГ в плазме, а также пробы с метирапоном и с инсулиновой гипогликемией (см. главу 7).

Д и ф ф е р е н ц и а л ь н а я д и а г н о с т и к а. Дифференциальный диагноз не всегда прост. Целый ряд заболеваний, приводящих к похуданию (злокачественные опухоли, туберкулез, энтероколиты, спру и спруподобные синдромы, порфириновая болезнь и др.), необходимо дифференцировать от гипоталамо-гипофизарной недостаточности. Однако истощение при указанных заболеваниях развивается постепенно, является исходом болезни, а не ее доминирующим проявлением. Выраженность анемии иногда дает основание для дифференциальной диагностики с заболеваниями крови. Гипогликемические состояния при гипопитуитаризме могут имитировать органический гиперинсулинизм (инсулиному).

В клинической практике наиболее актуально дифференцировать гипопитуитарную кахексию от истощения в результате психогенной (нервной) анорексии, возникающей у молодых девушек в связи с психотравматической конфликтной ситуацией или с активным желанием похудеть и насильственным отказом от пищи (см. раздел 14.4). Отказ от еды, иногда чередующийся с приступами булимии, сопровождается при психогенной анорексии нарушением или исчезновением менструации, наступающим еще до развития выраженного истощения. Постепенно атрофируются половые органы, возникают функциональные симптомы эндокринной недостаточности. Решающими в дифференциальной диагностике являются анамнез, сохранение физической, интеллектуальной и иногда даже творческой активности при крайней степени истощения, сохранность вторичных половых признаков в сочетании с глубокой атрофией половых органов и склонностью к гипертрихозу. Уровень тропных гормонов гипофиза может быть нормальным, несколько повышенным или несколько сниженным. Однако определяется их нормальный выброс в стимулирующих гормональных тестах (например, с гонадолиберинотропным гормоном), что подчеркивает функциональный характер гормональной недостаточности при нервной анорексии.

Сочетание недостаточности сразу нескольких эндокринных желез встречается в рамках аутоиммунных полигландулярных синдромов (см. главу 12). В последнем случае имеется первичная недостаточность эндокринных желез, при которой будут определяться высокие уровни тропных гормонов гипофиза.

Л е ч е н и е. При пангипопитуитаризме лечение должно быть направлено на возмещение гормональной недостаточности и, если возможно, на устранение причины заболевания. Опухоль или киста, обуславливающая деструктивные процессы в гипофизе или гипоталамусе, подлежит радикальному лечению (хирургическому, лучевому).

Заместительную гормональную терапию начинают с компенсации вторичного гипокортицизма препаратами кортикостероидов. Назначение тиреоидных гормонов до компенсации гипокортицизма может привести к развитию острой надпочечниковой недостаточности (см. главу 7). Как указывалось, в назначении минералокортикоидов (9 α -фторкортизол, кортинеф) необходимости, как правило, нет.

Недостаточность половых желез компенсируется с помощью эстрогенов и прогестинов у женщин, препаратов андрогенного действия у мужчин. После предварительного лечения половыми гормонами и уменьшения атрофических процессов в половых органах в том случае, если желательно восстановление фертильности, назначают гонадотропины.

Тиреоидная недостаточность устраняется препаратами тиреоидных гормонов. Лечение начинают с назначения L-тироксина в суточной дозе 12,5—25 мкг с последующим увеличением. В связи с нарушением соматотропной функции больным с гипоталамо-гипофизарной недостаточностью показано

назначение гормона роста. Лечение при гипопитуитарной коме аналогично таковому при острой надпочечниковой недостаточности (см. разделы 6.6 и 7.10.3).

5.11. Соматотропная недостаточность

Этиология. Соматотропная недостаточность (недостаточность гормона роста) встречается при большом числе заболеваний и синдромов. По этиологии выделяют врожденный и приобретенный, а также органический и идиопатический дефицит гормона роста (ГР).

Классификация соматотропной недостаточности

I. Врожденный дефицит ГР

A. Наследственный

1. Патология (делеции, мутации) гена гормона роста
 - тип IА (аутосомно-рецессивный тип наследования)
 - тип IБ (аутосомно-рецессивный тип наследования)
 - тип II (аутосомно-доминантный тип наследования)
 - тип III (X-сцепленный рецессивный тип наследования)
2. Патология (мутация) Pit-1 гена
3. Патология (мутация) ГР-РГ-рецепторного гена

B. Идиопатический дефицит релизинг-гормона ГР (ГР-РГ)

B. Дефекты развития гипоталамо-гипофизарной системы

1. Патология срединной трубки (анэнцефалия, голопрозэнцефалия, септооптическая дисплазия)
2. Дисгенез гипофиза (врожденная аплазия и гипоплазия гипофиза, эктопия гипофиза)

II. Приобретенный дефицит ГР

1. Опухоли гипоталамуса и гипофиза (краниофарингиома, гамартома, нейрофиброма, герминома, аденома)
2. Опухоли других отделов мозга (глиома зрительного нерва)
3. Травмы (черепно-мозговая, хирургическая)
4. Инфекции (энцефалит, менингит, неспецифический гипофизит)
5. Супраселлярные арахноидальные кисты, гидроцефалия
6. Сосудистая патология (аневризмы сосудов гипофиза, инфаркт гипофиза)
7. Облучение головы и шеи (лейкемия, ретинобластома и пр.)
8. Токсические последствия химиотерапии
9. Инфильтративные болезни (гистиоцитоз, саркоидоз)
10. Транзиторный (конституциональная задержка роста и пубертата), психосоциальный (депривационный) нанизм

III. Периферическая резистентность к действию ГР

1. Патология (мутации) гена рецепторов ГР (синдром Ларона, карликовость пигмеев)
2. Биологически неактивный ГР
3. Резистентность к ИФР-1

В наиболее манифестной форме соматотропная недостаточность проявляется синдромом нанизма (от *nanos* — карлик; синонимы: карликовость, наносомия, микросомия). Нанизм — клинический синдром, харак-

теризующийся резким отставанием в росте и физическом развитии, связанный с абсолютным или относительным дефицитом гормона роста.

Как это следует из приведенной классификации, нанизм, связанный с дефицитом ГР (гипофизарный нанизм), не является однородным по этиологии и патогенезу состоянием. У большинства больных возникает патология регуляции и секреции других гипофизарных гормонов, как правило, имеются нарушения секреции ФСГ, ЛГ, ТТГ, что сопровождается различными сочетаниями эндокринных и обменных нарушений (пангипопитуитарный нанизм).

К людям карликового роста относят мужчин, имеющих рост ниже 130 см, и женщин — ниже 120 см. Наименьший описанный рост карлика составил 38 см.

Гипофизарный нанизм встречается с частотой 1:15 000 жителей. Разницы в заболеваемости мужчин и женщин не отмечается. Наиболее частой формой дефицита ГР является идиопатическая (65—75 %). Следует отметить, что с внедрением в практику МРТ-исследования и совершенствованием генетических методов исследования доля больных с идиопатическим дефицитом ГР постепенно уменьшается, поскольку все чаще удается выявить конкретные причины соматотропной недостаточности.

Большинство форм соматотропной недостаточности являются генетическими, при этом чаще имеется первичная патология гипоталамического характера, а недостаточность гормонов передней доли гипофиза — это вторичное явление. Выделены генетические формы нанизма с изолированным дефектом ГР при делеции гена ГР и с биологической неактивностью ГР в связи с мутацией этого гена. Нанизм, обусловленный периферической тканевой нечувствительностью к гормону роста, связан с дефицитом соматомединов или дефектом рецепторов к ГР.

Наследственные варианты недостаточности ГР, сочетающейся с дефицитом других тропных гормонов, чаще всего связаны с дефицитом фактора P_{gpr}-1 или фактора Pit-1. Фактор Pit-1 уже в ранних стадиях эмбриогенеза присутствует в соматотрофах, лактотрофах и тиротрофах, где играет важную роль в инициации экспрессии генов, ответственных за синтез гормонов этими клетками аденогипофиза. Фактор P_{gpr}-1 (prophet, предвестник Pit-1), по-видимому, определяет первоначальную закладку сомато-, пролакто- и тиреотрофов, дифференциация которых происходит при участии активатора транскрипции Pit-1. Мутации в указанных генах вызывают комбинированный дефицит ГР, пролактина и ТТГ.

Причинами гипофизарного нанизма могут быть недоразвитие или аплазия гипофиза, его дистопия, кистозная дегенерация, атрофия или сдавление опухолью (краниофарингиомой, хромофобной аденомой, менингиомой, глиомой), травма центральной нервной системы внутриутробного, родового или постнатального периода. К недостаточности ГР ведут опухоли аденогипофиза, гипоталамуса, интраселлярные кисты и краниофарингиомы. При этом происходит сдавление гипофизарной ткани со сморщиванием, дегенерацией и инволюцией железистых клеток, в том числе соматотрофов со снижением уровня секреции ГР.

Имеют значение инфекционные и токсические повреждения ЦНС (внутриутробные вирусные инфекции, туберкулез, сифилис, малярия, токсоплазмоз; сепсис новорожденных, менинго- и арахноэнцефалит) в раннем детском возрасте. Внутриутробные поражения плода могут привести к «нанизму с рождения», так называемому церебральному примордиальному нанизму. Этим термином объединяется группа заболеваний, куда входят нанизм Сильвера с гемиасимметрией тела и высоким уровнем гонадотропи-

нов, врожденный нанизм Расселла. Тяжелые хронические соматические заболевания нередко сопровождаются выраженной низкорослостью, например гломерулонефрит, при котором азотемия прямо влияет на печеночные клетки, снижая синтез соматомединов; цирроз печени и др.

Изменения внутренних органов при карликовости сводятся к истончению костей, задержке дифференцировки и окостенения скелета. Внутренние органы гипопластичны, мышцы и подкожная жировая клетчатка развиты слабо. При изолированной недостаточности ГР морфологические изменения в гипофизе обнаруживаются редко.

В течение длительного периода времени абсолютный или относительный дефицит гормона роста расценивался как проблема исключительно детской эндокринологии, а основной целью назначения заместительной терапии являлось достижение социально приемлемого роста. Сравнительно недавно установлено, что наличие соматотропной недостаточности у взрослых является причиной целого комплекса серьезных метаболических нарушений, что требует как своевременной диагностики и установления генеза заболевания, так и последующего постоянного наблюдения специалистами на фоне проводимых лечебных мероприятий.

Дефицит гормона роста, впервые возникший во взрослом возрасте, встречается с частотой 1:10 000. Наиболее частыми причинами его являются аденомы гипофиза либо другие опухоли sella-рной области, последствия лечебных мероприятий по поводу указанных новообразований (операции, лучевая терапия).

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. Основными признаками нанизма являются резкое отставание в росте и физическом развитии. Пренатальная задержка роста характерна для детей с внутриутробной задержкой роста, с генетическими синдромами, хромосомной патологией, наследственным дефицитом ГР вследствие делеции гена ГР. Дети с классической соматотропной недостаточностью рождаются с нормальной массой и длиной тела и начинают отставать в развитии с 2—4-летнего возраста. Для объяснения этого феномена допускают, что до 2—4 лет пролактин может давать у детей эффект, подобный ГР. Ряд работ опровергает эти представления, указывая на то, что некоторое отставание в росте отмечается уже после рождения. Для детей с органическим генезом дефицита ГР (краниофарингиома, черепно-мозговая травма и т.п.) характерны более поздние сроки проявления дефицита роста, после 5—6-летнего возраста. При идиопатическом дефиците ГР выявляется высокая частота перинатальной патологии: асфиксия, респираторный дистресс-синдром, гипогликемические состояния (рис. 5.18).

В семейном анамнезе детей с конституциональной задержкой роста и пубертата, от которой необходимо дифференцировать соматотропную недостаточность, в большинстве случаев удается выявить аналогичные случаи низкорослости у одного из родителей.

При идиопатическом гипофизарном нанизме на фоне отставания в росте отмечаются нормальные пропорции тела ребенка. У нелеченых взрослых отмечаются детские пропорции тела. Черты лица мелкие («кукольное лицо»), переносица западает. Кожа бледная, с желтоватым оттенком, сухая, иногда наблюдаются цианоз, мраморность кожи. У нелеченых больных рано появляются «старообразность», истончение и морщинистость кожи (геродерма), что связано с недостаточностью анаболического действия ГР и замедленной сменой клеточных генераций. Распределение подкожной жировой клетчатки колеблется от истощения до ожирения с преимущественно верхним, или «кушингоидным» отложением. Волосы могут быть как нор-

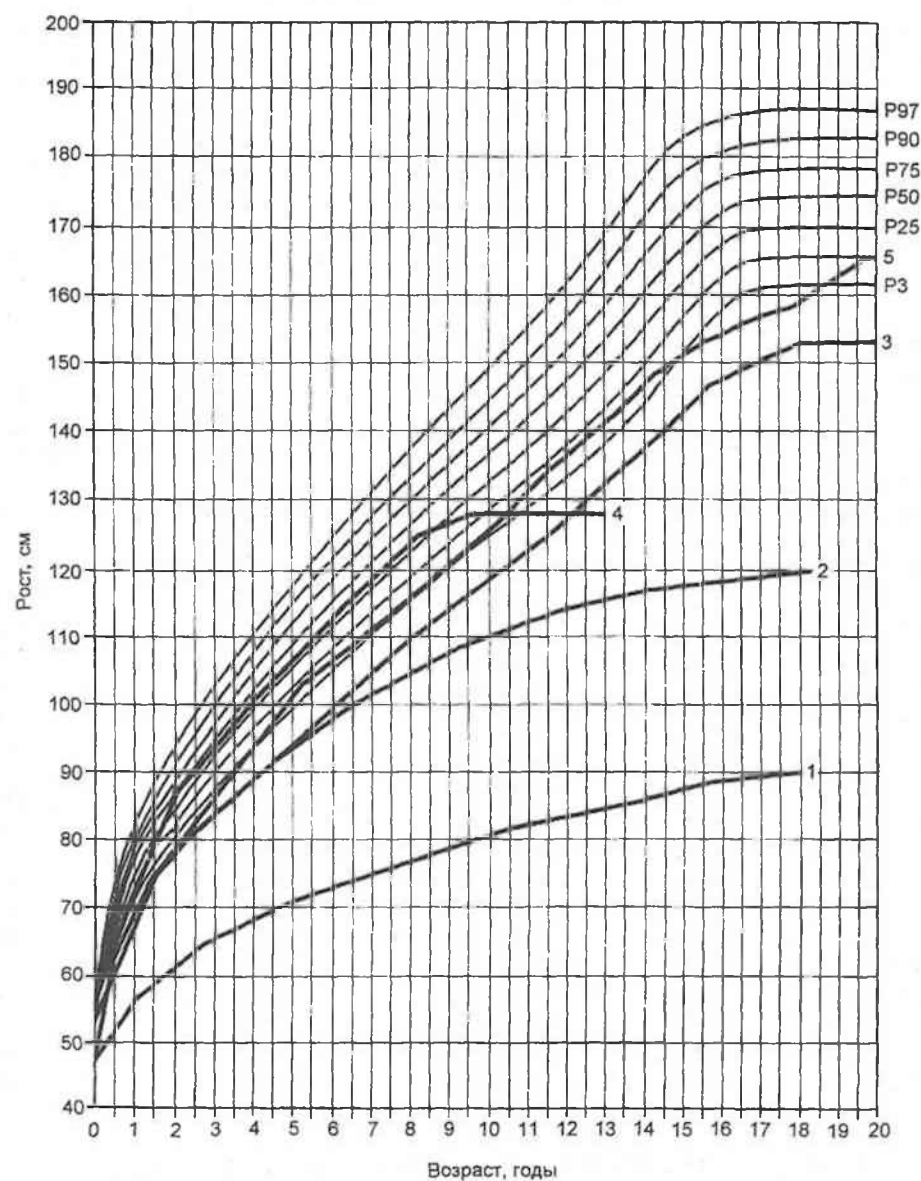


Рис. 5.18. Типы кривых роста при различных вариантах задержки роста.

1 — ахондроплазия; 2 — дефицит гормона роста; 3 — семейная низкорослость; 4 — краниофарингиома; 5 — конституциональная задержка роста.

мальными, так и сухими, тонкими, ломкими. Вторичное оволосение чаще отсутствует. Мышечная система развита слабо. У мальчиков, как правило, имеется микропенис. Половое развитие задержано и наступает в сроки, когда костный возраст ребенка достигает пубертатного уровня. Значительная доля детей с дефицитом ГР имеют сопутствующий дефицит гонадотропинов.

Клиническая симптоматика синдрома Ларона, в основе патогенеза которого лежит нечувствительность к ГР в результате дефекта гена рецептора ГР, близка к таковой при гипотизарном нанизме. Особенности являются высокая степень задержки роста с рождения; костное созревание отстает от паспортного, но опережает рост; начало пубертата в относительно нормальные сроки у половины пациентов; возможные пубертатные скачки роста; частые приступы гипогликемических состояний в раннем детстве; высокий процент врожденных пороков развития (укорочение фаланг пальцев, катаракта, нистагм, стеноз аорты, расщепление верхней губы, вывих тазобедренного сустава, голубые склеры).

Д и а г н о с т и к а. Основными методами клинической диагностики задержки роста являются антропометрия и сопоставление ее результатов с перцентильными таблицами. На основании динамического наблюдения строятся кривые роста. У детей с дефицитом ГР скорость роста не превышает 4 см в год. Для исключения различных скелетных дисплазий (ахондроплазия, гипохондроплазия) целесообразно оценивать пропорции тела.

При оценке рентгенограммы кистей и лучезапястных суставов определяется так называемый костный (рентгенологический) возраст, при этом для гипотизарного нанизма характерна значительная задержка окостенения. Кроме того, у отдельных больных отмечается деструкция наиболее травмируемых при статической нагрузке участков скелета — головок бедренных костей с развитием асептического остеохондроза. При рентгенографии черепа при гипотизарном нанизме, как правило, выявляют неизменные размеры турецкого седла, но оно часто сохраняет детскую форму «стоячего овала», имеет широкую («ювенильную») спинку. МРТ-исследование головного мозга показано при любом подозрении на внутричерепную патологию (рис. 5.19, 5.20).

Для диагностики гипотизарного нанизма ведущим является изучение соматотропной функции. Однократное определение уровня ГР в крови для диагностики соматотропной недостаточности значения не имеет вследствие эпизодического характера секреции ГР и возможности получения низких, а в ряде случаев и нулевых базальных значений ГР даже у здоровых детей. Для скринингового исследования приемлемо определение экскреции ГР с мочой. В клинической практике наиболее широко используются стимулирующие тесты с инсулином, клонидином, ГР-РГ, аргинином и ряд других (табл. 5.2).

Дефицит ГР у взрослых сопровождается нарушением всех видов обмена веществ и обширной клинической симптоматикой. Отмечаются увеличение

Т а б л и ц а 5.2. Стимулирующие пробы для диагностики дефицита ГР

Препарат	Механизм действия	Доза, метод введения	Время забора проб крови, мин	Пик выбора ГР, мин
Инсулин	Активация гипоталамических нейронов, стимулирующих секрецию ГР-РГ	0,1 ЕД/кг внутривенно	0, 15, 30, 45, 60, 90, 120	30—60
Клонидин	Нейротрансмиттер, α -адреномиметик	0,15 мг/м ² , per os	0, 30, 60, 90, 120, 150	90—120
ГР-РГ	Физиологический стимулятор секреции ГР	1 мкг/кг внутривенно	0, 15, 30, 45, 60, 90, 120	30—60



Рис. 5.19. Рентгенограмма кисти ребенка 13 лет с гипофизарным нанизмом. Костный возраст соответствует 9 годам.

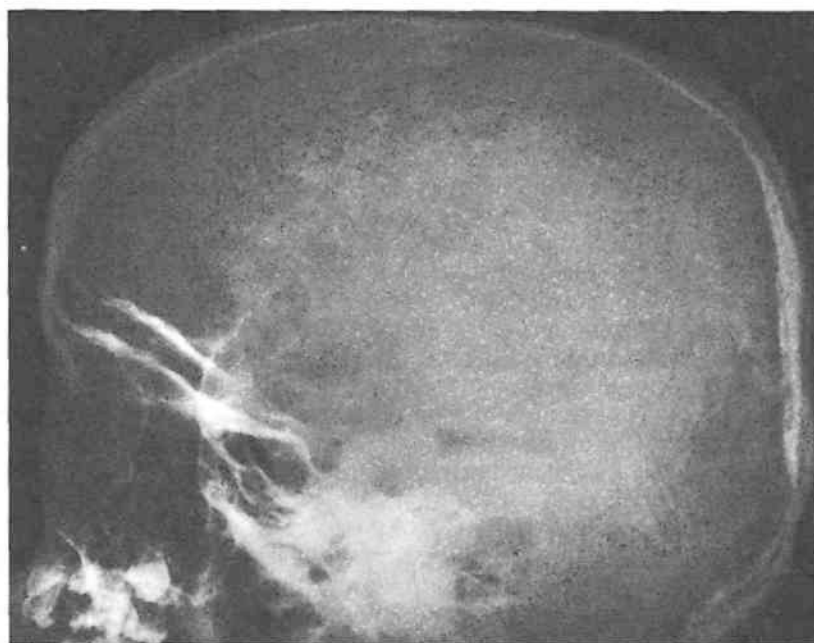


Рис. 5.20. Рентгенограмма черепа при гипофизарном нанизме. Турецкое седло формы «стоячего овала».

содержания триглицеридов, общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, снижение липолиза. Развивается ожирение, преимущественно по висцеральному типу. Нарушение синтеза белка приводит к уменьшению массы и силы скелетной мускулатуры, отмечается миокардиодистрофия со снижением фракции сердечного выброса. Наблюдаются нарушения толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность. Нередки гипогликемические состояния с выраженной потливостью во время ночного сна и головной болью в утренние часы.

Одним из наиболее ярких проявлений заболевания являются изменения психики. Отмечаются склонность к депрессиям, тревожные состояния, повышенная утомляемость, плохое общее самочувствие, нарушение эмоциональных реакций, тенденция к социальной изоляции.

Снижение фибринолитической активности крови, нарушения липидного спектра, приводящие к развитию атеросклероза, а также изменение структуры и функции сердечной мышцы являются причинами двукратного повышения уровня смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с пангипопитуитаризмом, получающих заместительную терапию, не предусматривающую назначения гормона роста.

На фоне дефицита соматотропина развивается снижение костной массы за счет ускорения костной резорбции, что приводит к увеличению частоты переломов.

Тотальная соматотропная недостаточность диагностируется в случае максимального подъема уровня ГР на фоне стимуляционных проб (инсулин, клонидин) менее 7 нг/мл, частичный дефицит — при максимальном выбросе ГР от 7 до 10 нг/мл. Необходимым условием проведения проб является эутиреоз.

Одним из наиболее ценных исследований в диагностике соматотропной недостаточности является определение уровня ИРФ-1 и ИРФ-2, а также соматомединсвязывающего протеина-3. Эти исследования лежат в основе диагностики карликовости Ларона и других состояний, относящихся к группе периферической резистентности к действию ГР. При синдроме Ларона определяются высокий или нормальный базальный уровень ГР, гиперергическая реакция ГР на фоне ГР-стимулирующих проб, низкие уровни ИФР-1, ИФР-2 и соматомединсвязывающего протеина-3. В ответ на введение генно-инженерного ГР при синдроме Ларона увеличения данных показателей не происходит.

Диагностика дефицита ГР у взрослых достаточно сложна как вследствие отсутствия специфической клинической симптоматики, так и вследствие эпизодического характера секреции ГР, что снижает диагностическую значимость определения базального содержания гормона в крови.

Предположить наличие соматотропной недостаточности и провести соответствующее исследование необходимо в первую очередь у больных с опухолями гипоталамо-гипофизарной области, при дефиците одного либо нескольких других гормонов гипофиза, а также при наличии в анамнезе указаний на дефицит ГР, выявленный в детском возрасте.

Наиболее информативным и простым исследованием является определение плазменного уровня ИФР-I (соматомедина С). При его снижении проводят стимулирующие пробы с инсулином, клофелином, аргинином, соматoliberином.

Д и ф ф е р е н ц и а л ь н а я д и а г н о с т и к а. Идиопатический гипофизарный нанизм дифференцируют от других форм низкорослости: при врожденном гипотиреозе, раннем половом созревании, врожденной дисфункции коры надпочечников, сахарном диабете (синдром Мориака),

на фоне тяжелых соматических заболеваний, при генетических остеоартропатиях, а также с так называемой семейной низкорослостью. Гипофизарный нанизм необходимо дифференцировать от ряда генетических синдромов.

Синдром Гетчинсона—Гилфорда (прогерия, сенильный нанизм) — исключительно редкое генетически обусловленное заболевание детей с клиническими признаками преждевременного старения. Частота заболевания составляет 1 на 8 млн новорожденных. Тип наследования не изучен. Предложены модели спонтанной мутации или аутосомно-рецессивного типа наследования. Первыми клиническими симптомами, появляющимися к концу первого года жизни, являются задержка роста и прогрессирующая алопеция. Характерен внешний вид больного: большая голова с выдающимися лобными буграми и недоразвитой нижней челюстью. Лицо маскообразное, с тонким клювовидным носом, выражен экзофтальм. Грудная клетка узкая. Конечности тонкие, с выступающими суставами. Мышцы атрофичные. Подвижность в суставах резко ограничена. Кожа тонкая, лоснящаяся, сухая, туго натянутая на туловище и морщинистая на кистях и стопах. Потовые и сальные железы отсутствуют. Подкожный жировой слой имеется лишь в лобковой области. Ногти тонкие, ломкие. Зубы прорезываются поздно, расположены аномально. Наружные половые органы гипоплазированы. Нервно-психическое развитие резко замедлено. В плазме крови выявляется низкий уровень ИФР-1 при нормальной суточной секреции ГР. Маркером старения является величина суточной экскреции гиалуроновой кислоты. В норме у детей и подростков ее содержание составляет менее 1 % всех гликозаминогликанов мочи и увеличивается с возрастом до 5—6 %. У детей с прогерией экскреция гиалуроновой кислоты повышена до 10—20 %, чего не наблюдается ни при каком другом генетическом заболевании (рис. 5.21).

Синдром Расселла—Сильвера характеризуется внутриутробной задержкой роста, асимметрией туловища (укорочение конечностей с одной стороны), укорочением и искривлением V пальца, «треугольным» лицом, задержкой умственного развития. У трети больных наблюдается преждевременное половое развитие. Характерны почечные аномалии и гипоспадия.

Синдром Секкеля (птицеголовые карлики) характеризуется внутриутробной задержкой роста, микроцефалией, гипоплазией лицевого черепа, крупным носом, низким расположением ушей, задержкой умственного развития, клинодактилией V пальца. Наследуется аутосомно-рецессивно.

При *синдроме Прадера—Вилли* (утрата парацентромерного района хромосомы 15) наряду с задержкой роста с рождения имеются выраженное ожирение, крипторхизм, микропенис, гипоспадия, нарушение толерантности к углеводам, задержка умственного развития (рис. 5.22).

Синдром Лоуренса—Муна—Барде—Бидля (наследуется аутосомно-рецессивно) представляет собой сочетание низкорослости, пигментной дегенерации сетчатки, атрофии дисков зрительных нервов, гипогонадизма, задержки умственного развития.

При *ахондроплазии* (наследуется аутосомно-доминантно) выраженная задержка роста происходит за счет диспропорционального укорочения конечностей, особенно проксимальных отделов (плечи, бедра). Имеются утолщение и укорочение пальцев, выраженный поясничный лордоз, крупная голова, седловидный нос с широкой переносицей. Умственное развитие сохранено. Рентгенологически выявляется дистрофия метафизов с бочкаловидными участками разрежения костной ткани.



Рис. 5.21. Внешний вид девочки 3 лет с прогерией.

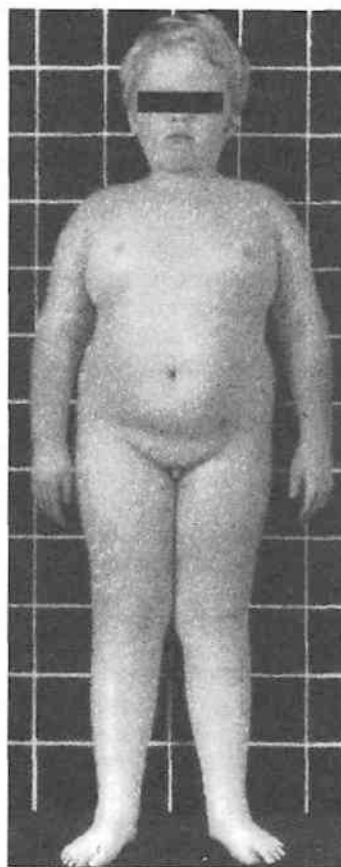


Рис. 5.22. Внешний вид ребенка с синдромом Прадера—Вилли.

Клинический пример

Больной Н., 4 лет, поступил в стационар с жалобами на отставание в росте от сверстников. Из анамнеза: родился в срок от нормально протекавшей беременности. Масса тела при рождении 4500 г, длина тела 47 см. Период раннего развития без особенностей. Ничем не болел. Впервые отставание в росте отметили в 3 года. При обследовании: масса тела 23 кг, рост 74 см. Телосложение пропорциональное. При осмотре обращают на себя внимание мелкие черты лица, кисти, стопы (акромикрия). Кожные покровы бледные, истончены, несколько иктеричны. Подкожный жировой слой развит чрезмерно на уровне живота, выявляется недоразвитие мышц конечностей. Волосы тонкие, сухие. Осмотр наружных гениталий: яички опущены в мошонку, микропенис. Внутренние органы без особенностей. Костный возраст (рентгенография костей запястья) соответствует 1,5 годам. При рентгенографии черепа турецкое седло без изменений.

При ретроспективной оценке физического развития пациента выявлено значительное отставание его роста от нормальных показателей (ниже 3-го перцентиля): в возрасте 1 года — 65 см, 2 лет — 66 см, 3 лет — 70 см.

Уровень глюкозы натощак — 3,2 ммоль/л, другие биохимические и гормональные показатели в норме. Результаты стимуляционного инсулинотолерантного теста (с 0,1 мг/кг инсулина): базальный уровень гормона роста — 0,37 нг/мл, максимальный подъем уровня ГР (на 45-й минуте) — до 2,6 нг/мл. Результаты теста с 0,15 мг/м² клонидина: базальный уровень ГР — 0,42 нг/мл, максимальное повышение его уровня (на 90-й минуте — до 3,5 нг/мл). Содержание других гипоталамических гормонов (ПРЛ, ТТГ, АКТГ, ФСГ, ЛГ) в пределах возрастной нормы.

На основании клинического и лабораторного исследований у пациента диагностирована изолированная соматотропная недостаточность. Назначена терапия рекомбинантным гормоном роста из расчета 0,1 ЕД/кг в сутки. В дальнейшем на фоне терапии ГР выявлено значительное увеличение роста пациента: в возрасте 5 лет — 79 см, 6 лет — 88 см, 7 лет — 95 см, 8 лет — 103 см. В возрасте 12 лет рост пациента составлял 135 см, что соответствует 3-му перцентилю для соответствующего возраста. Отмечено также значительное уменьшение выраженности других симптомов соматотропной недостаточности: гипотрофии мышц, висцерального ожирения.

Лечение. В основе патогенетической терапии гипофизарного нанизма лежит заместительная терапия препаратами гормона роста. Препаратом выбора является генно-инженерный человеческий ГР. Рекомендуемая стандартная доза ГР при лечении классического дефицита ГР — 0,07—0,1 ЕД/кг массы тела на инъекцию ежедневно подкожно в 20.00—22.00 ч. Назначение ГР при синдроме Ларона неэффективно. Перспективным направлением терапии периферической резистентности к ГР является лечение рекомбинантным ИФР-1. Если дефицит ГР развился в рамках пангипопитуитаризма, кроме того, назначается заместительная терапия гипотиреоза, гипокортицизма, гипогонадизма, несахарного диабета.

Для лечения соматотропной недостаточности у взрослых рекомендуемые дозы генно-инженерного человеческого ГР составляют от 0,125 ЕД/кг (начальная доза) до 0,25 ЕД/кг (максимальная доза). Оптимальная поддерживающая доза подбирается индивидуально на основании исследования динамики ИФР-1. Вопрос об общей продолжительности терапии ГР в настоящее время остается открытым.

5.12. Несахарный диабет

Несахарный диабет (НД, diabetes insipidus) — клинический синдром, обусловленный снижением способности почек концентрировать мочу, связанный с дефицитом антидиуретического гормона (центральный НД) или с нарушением чувствительности почечных канальцев к его действию (почечный НД). Несахарный диабет классифицируется по патогенетическому принципу.

1. Центральный (гипоталамо-гипофизарный) НД
— идиопатический (1/3 всех случаев НД),
— симптоматический (2/3 всех случаев НД).
2. Почечный несахарный диабет.

Этиология. Примерно у 1/3 больных этиология центрального НД остается неизвестной (идиопатический НД). В части этих наблюдений удается выявить аутоантитела к АДГ-продуцирующим клеткам нейрогипофиза. НД встречается в рамках синдрома Вольфрама (синдром DIDMOAD — от англ. DI — diabetes insipidus, DM — diabetes mellitus, OA — oculus atrophy, D — deafness), сочетаясь с сахарным диабетом, атрофией зрительных нервов, глухотой и атонией мочевого пузыря. Указанный синдром наследуется аутосомно-рецессивно и может быть полным (имеются все проявления) и неполным (например, сочетание сахарного и несахарного диабета и глухоты при отсутствии других компонентов).

НД — относительно редкое эндокринное заболевание (0,5—0,7 % всех эндокринопатий), которое возникает с одинаковой частотой у лиц обоего пола, чаще в возрасте 20—40 лет; известны случаи заболевания в любом

возрасте. Врожденные формы могут быть у детей с первых месяцев жизни, но иногда выявляются значительно позднее. Синдром DIDMOAD обычно диагностируют в детском возрасте, но известны случаи установления этого диагноза в постпубертатном периоде и в возрасте 20—30 лет.

Большая часть случаев (2/3) центрального НД приходится на симптоматические формы заболевания. Конкретные причины заболевания весьма разнообразны. Несахарному диабету могут предшествовать острые и хронические заболевания: грипп, менингоэнцефалит, ангина, скарлатина, коклюш, все виды тифа, септические состояния, туберкулез, сифилис, малярия, бруцеллез, ревматизм. Заболевание может возникать после черепно-мозговой травмы (случайной или хирургической), поражения электрическим током, кровоизлияния в соответствующие области гипоталамуса и гипофиза. Причиной несахарного диабета у детей может быть родовая травма. Несахарный диабет может быть одним из первых симптомов первичной или метастатической опухоли гипоталамуса или гипофиза: аденомы, тератомы, глиомы и особенно часто краниофарингиомы. Метастазирует в гипофиз чаще рак молочной железы, бронхов, щитовидной железы. При лейкозе, эритромиелозе, лимфогранулематозе, саркоидозе и других заболеваниях инфильтрация гипоталамуса или гипофиза может вызывать несахарный диабет. Несахарный диабет сопровождается генерализованным ксантоматоз (болезнь Хенда—Шюллера—Крисчена) и входит в синдром «изолированного» гипофиза. Почти каждый 5-й случай несахарного диабета обусловлен нейрохирургическим вмешательством.

П а т о г е н е з. Дефицит АДГ приводит к нарушению концентрации мочи на уровне дистальных канальцев нейрона, в результате чего выделяется значительный объем мочи с низкой относительной плотностью.

Стимуляция центра жажды, препятствуя обезвоживанию, приводит к полидипсии. При воздержании от приема жидкости развивается гиперосмолярная дегидратация. Перегрузка ЖКТ жидкостью проявляется опущением желудка, дискинезией желчных путей, синдромом раздраженного кишечника. При длительно текущем центральном НД возможно развитие вторичной нечувствительности почек к экзогенно вводимому АДГ. НД, развившийся после нейрохирургического вмешательства, может быть как постоянным, так и транзиторным со спонтанной ремиссией в сроки от нескольких дней до нескольких лет. После случайной травмы течение заболевания непредсказуемо, так как спонтанные выздоровления наблюдаются и через несколько (до 10) лет после травмы.

Почечный (нефрогенный) НД является редким заболеванием, чаще наблюдается у детей и обусловлен либо анатомической неполноценностью почечного нефрона, либо ферментативным дефектом, нарушением продукции цАМФ в клетках дистальных почечных канальцев и собирательных трубок или снижением чувствительности к эффектам цАМФ, что препятствует реализации действия вазопрессина на проницаемость клеточной мембраны для воды. Возможно развитие нефрогенного несахарного диабета при инфекционно-дистрофических процессах — амилоидозе, саркоидозе, при медикаментозных тубулопатиях (препараты лития), хронической гипокальциемии, гиперкальциемии. Иногда нефрогенный НД наследуется Х-сцепленно рецессивно.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. Тяжесть заболевания, т.е. выраженность полиурии и полидипсии, зависит от степени недостаточности АДГ. При неполном дефиците АДГ клиническая симптоматика может быть не столь отчетлива. Выявляются эти формы иногда в условиях питьевой депривации (походы, экспедиции) или после приема глюкокортикоидов. Бере-

менность нередко провоцирует манифестацию субклинически протекающего НД и увеличивает потребность в лечебных препаратах.

Количество выпиваемой жидкости колеблется от 3 до 18 л в день, но иногда при мучительной жажде, не покидающей больных ни днем, ни ночью, требуется 20—40 л воды и более. У детей учащенное ночное мочеиспускание (никтурия) может быть начальным признаком болезни. У маленьких детей вместо выраженной полиурии НД может проявляться диареей. Выделяемая моча обесцвечена, не содержит никаких патологических элементов, относительная плотность всех порций очень низкая (1,000—1,005).

Начало заболевания обычно острое, внезапное, реже симптомы появляются постепенно и нарастают. Физическая и психическая астенизация сопутствует полиурии и полидипсии. Аппетит обычно снижен, масса тела снижается, иногда при гипоталамических нарушениях, наоборот, развивается ожирение. Отмечаются сухость кожи и слизистых оболочек, уменьшение слюно- и потоотделения. Дети нередко отстают в росте, физическом и половом развитии.

У больных нарушается желудочная секреция, желчеобразование и моторика желудочно-кишечного тракта, появляются запор, хронический гипоацидный гастрит, колит. В связи с хронической водной перегрузкой желудок нередко растягивается и опускается. При длительно существующем плохо леченном несахарном диабете может быть обнаружено расширение мочевого пузыря, мочеточников и лоханок.

При достаточном поступлении жидкости в организм сердечно-сосудистая система обычно не страдает (хотя имеется склонность к гипотензии), но по мере нарастания дегидратации в случаях, когда теряемая с мочой жидкость не восполняется (снижение чувствительности центра жажды, отсутствие воды, проведение дегидратационного теста с сухоядением и др.), возникают симптомы обезвоживания: резкая общая слабость, тахикардия, гипотензия, коллапс. По мере нарастания обезвоживания у больных появляются головная боль, тошнота, рвота (усугубляющая дегидратацию), лихорадка, сгущение крови с повышением уровня натрия, эритроцитов, гемоглобина, остаточного азота; судороги, психомоторное возбуждение. Даже при выраженной дегидратации, несмотря на уменьшение объема циркулирующей крови и снижение клубочковой фильтрации, полиурия сохраняется, концентрация мочи и ее осмолярность почти не возрастают.

Если НД обусловлен интракраниальным образованием, отмечается неврологическая симптоматика, а головная боль, тошнота и головокружение являются признаками не столько дегидратации, сколько внутричерепной гипертензии.

Клинический пример

Больная А., 27 лет, поступила в клинику эндокринологии в апреле 1994 г. с жалобами на сухость во рту в течение дня, жажду, обильное мочеиспускание (до 5 л в сутки), нарушение сна, отсутствие менструации в течение 2 лет. Из анамнеза: в апреле 1991 г. окружающие обратили внимание на укрупнение черт лица. В областном центре проведена рентгенография черепа и обнаружено увеличение размеров турецкого седла — 2×2,5 см. Компьютерная томография головы подтвердила наличие аденомы гипофиза (1,2×1,4 см). Уровень ГР и других гормонов не определялся. До июня 1993 г. при отсутствии какой-либо терапии заболевание прогрессировало: изменился прикус, увеличились кисти и стопы. В июле 1993 г. выявлены повышение уровня ГР, умеренное повышение содержания пролактина; МРТ головы: объемное образование гипофиза с супра- и антеселлярным ростом. Проведена транскраниальная аденомэктомия гипофиза по поводу соматотропино-

мы. После операции у больной развились жажда, полиурия, полидипсия; относительная плотность мочи — 1,000—1,003. Назначено лечение: адиуретин по 1, а затем по 2 капли в нос в день (утром и вечером). Состояние больной улучшилось: уменьшились жажда, суточный диурез незначительно отличался от потребления жидкости; спустя 3 мес после операции на фоне терапии 2—3 каплями адиуретина в сутки диурез составил 1,5 л, относительная плотность мочи — 1,005—1,015.

Д и а г н о с т и к а. Типичными лабораторными признаками НД являются низкая относительная плотность мочи (при показателе более 1,005 диагноз практически может быть исключен), гиперосмолярность плазмы (>290 мОсм/л), гипоосмолярность мочи (<300 мОсм/л).

Д и ф ф е р е н ц и а л ь н а я д и а г н о с т и к а. Несахарный диабет дифференцируют от первичной (психогенной) полидипсии, но диагностика может быть затруднена. Для последней характерны функциональные или органические изменения ЦНС, положительная проба с сухоядением. Диурез при психогенной полидипсии может существенно превышать диурез при несахарном диабете. При воздержании от приема жидкости (тест с сухоядением) максимум на протяжении 14 ч при НД осмолярность мочи, измеряемая каждый час, остается низкой (<300 мОсм/л), при психогенной полидипсии она, как и в норме, увеличивается. При подозрении на прием жидкости во время теста проводится проба с нагрузкой 50 мл 2,5 % раствора хлорида натрия, которая интерпретируется аналогично. Эффект от введения вазопрессина исключает нефрогенный несахарный диабет.

Л е ч е н и е. Для лечения больных НД используется интраназальное введение адиуретина (лизин-вазопрессин, десмопрессин) по 1—3 капли 1—3 раза в день под контролем диуреза и относительной плотности мочи. При ринитах адиуретин назначается сублингвально. Лечение нефрогенного несахарного диабета остается трудной проблемой. Восстановить чувствительность к эндогенному вазопрессину пытаются, используя парадоксальное антидиуретическое влияние тиазидовых диуретиков (хлорпропамид), а также назначением нестероидных противовоспалительных препаратов, препаратов лития, диметилхлортетрациклина.

Всем пациентам с впервые установленным диагнозом НД необходимо проведение визуализирующего исследования гипофиза, оптимально выполнить МРТ-исследование. При остро развившемся НД у пожилых пациентов необходим активный поиск злокачественных метастазирующих опухолей.

5.13. Синдром неадекватной продукции АДГ (вазопрессина)

Синдром неадекватной продукции вазопрессина (СНПВ) Шварцца—Бартера представляет собой клинический синдром, характеризующийся независимой от факторов физиологической регуляции гиперсекрецией вазопрессина (АДГ) с формированием гипонатриемической (гипоосмолярной) гипергидратации.

В 1933 г. Пархон сообщил о редком клиническом синдроме, симптоматика которого противоположна несахарному диабету («несахарный антидиабет», «гипергидропексический синдром») и связал его с первичным избытком АДГ. Детально неадекватная гиперсекреция АДГ как первопричина самостоятельного клинического синдрома, имеющего ряд специфических черт, описана В. Шварццем и Ф. Бартером.

П а т о г е н е з. Патогенез СНПВ связан с абсолютной или относительной гиперсекрецией вазопрессина. Избыток вазопрессина в сочетании с неограниченным приемом жидкости приводит к антидиурезу (задержка воды), выделению концентрированной мочи, гипонатриемии. В ответ на гиперволемию снижается активность ренина плазмы и повышается уровень предсердного натрийуретического фактора. Несмотря на гипоосмолярность, гипонатриемию и гиперволемию, продукция вазопрессина остается неподдавленной, т.е. происходит в обычном или несколько усиленном режиме.

Злокачественные опухоли могут непосредственно вырабатывать вазопрессин. При доброкачественных заболеваниях легких развитие СНПВ связывают с гиперсекрецией белка пневмадина, который стимулирует продукцию вазопрессина. Гиперпродукцию последнего, кроме того, вызывают тошнота и рвота любого генеза (прием цитостатиков), хронический болевой синдром (например, при злокачественных опухолях). При гипотиреозе в отсутствие нормального уровня T_3 почки неспособны к адекватной реабсорбции натрия. При надпочечниковой недостаточности любого генеза имеется той или иной степени гиперпродукция вазопрессина, которая усугубляется гипонатриемией в результате дефицита альдостерона. В данном случае происходит выпадение имеющегося в норме тонического ингибирующего воздействия кортизола на секрецию вазопрессина.

СНПВ практически всегда развивается вторично по отношению к другим заболеваниям или при приеме медикаментов. Первичная гиперпродукция вазопрессина в настоящее время не описана.

Классификация СНПВ

- I. Гиперпродукция АДГ гипоталамусом (ортотопическая гиперсекреция)
 1. Заболевания ЦНС (перелом черепа, субарахноидальные кровотечения, гидроцефалия, энцефалиты, менингиты)
 2. Прием медикаментов (карбамазепин, нейролептики, антидепрессанты, винкристин)
 3. Прочее (гипотиреоз, надпочечниковая и гипофизарная недостаточность, хронический стресс и болевой синдром, хроническая почечная недостаточность, острые психозы)
- II. Эктопическая гиперсекреция АДГ (мелкоклеточный рак легкого — до 80 %, рак поджелудочной железы, лимфосаркомы, болезнь Ходжкина, тимомы)
- III. Ортоэктопическая гиперпродукция АДГ (заболевания легких: туберкулез, саркоидоз, абсцесс легкого, аспергиллез, стафилококковая пневмония)

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. Клинически СНПВ проявляется недостаточным мочеотделением (олигурия) и нарастанием массы тела. Периферические отеки отсутствуют из-за потери натрия, а также поскольку задержка жидкости составляет только около 3—4 л. Выраженность симптомов определяется тяжестью гипонатриемии. Симптомами водной интоксикации и гипонатриемии (гипоосмолярности) являются вялость, адинамия, головные боли, головокружения, анорексия, тошнота, нарушение сна, тремор, мышечные судороги. При гипонатриемии менее 125 ммоль/л развивается отек мозга с прогрессирующей неврологической симптоматикой (сомноленция, потеря сознания, мышечные судороги). Симптомы дегидратации отсутствуют: артериальное давление и тургор кожи нормальные.

Определяются гипонатриемия (<130 ммоль/л), гипоосмолярность плазмы. Осмолярность мочи (>300 мОсм/л) часто превышает осмолярность плазмы. Содержание креатинина, мочевины и мочевой кислоты в плазме крови находится на нижней границе нормы или снижено. На первый план в клинической картине часто выступают основные заболевания, приведенные в классификации.

Д и а г н о с т и к а. Диагноз СНПВ может быть установлен при исключении других причин гипонатриемии, таких как прием диуретиков, длительная рвота и диарея, тяжелые ожоги, острый панкреатит и др.

СНПВ может быть установлен при отсутствии:

- гиповолемии,
- заболеваний, сопровождающихся отечным синдромом:
- первичного и вторичного гипотиреоза, гипокортицизма,
- почечной недостаточности;
- приема медикаментов, влияющих на диурез.

В большинстве случаев СНПВ — процесс самолимитирующийся, особенно в процессе лечения основного заболевания, в связи с чем можно предположить его гиподиагностику.

Исследование плазменного уровня вазопрессина самостоятельного диагностического значения не имеет. Уровень вазопрессина необходимо интерпретировать только с учетом уровней осмолярности и электролитемии. Следует отметить, что при гипонатриемии любого генеза плазменный уровень вазопрессина будет повышен, что и определяет низкую диагностическую ценность этого исследования. Большее диагностическое значение имеет тест с водной нагрузкой. Пациент выпивает 20 мл воды на 1 кг массы тела за 15–30 мин. В норме за 5 ч в положении лежа выделяется 80 % объема выпитой жидкости, при этом хотя бы в одной из проб мочи, как правило на 2-м часу, осмолярность становится ниже 100 мОсм/кг (удельная плотность 1,005 г/мл). При СНПВ часто выделяется только около 40 % объема принятой жидкости.

Л е ч е н и е. Лечебная тактика определяется основным заболеванием, осложнившимся СНПВ. Общим мероприятием является сокращение приема жидкости до 0,5–1 л в день. При тяжелой гипонатриемии необходимо внутривенное введение гипертонического раствора хлорида натрия. Для устранения водной интоксикации одновременно назначается фуросемид.

При редко встречающихся хронически протекающих формах СНПВ в ряде случаев может понадобиться медикаментозная терапия. Для этого используются карбонат лития по 300 мг 3–4 раза в день. Препарат эффективен не всегда и относительно токсичен. Эффективен демеклоциклин (ледермисин), который назначается по 300 мг 2–4 раза в день. Эффективность 9 α -фторкортизола (кортинефф) связана с его натрийзадерживающим эффектом.

5.14. Гормонально-неактивные аденомы гипофиза

Гормонально-неактивные аденомы гипофиза (ГНАГ) — аденомы гипофиза, протекающие без клинических проявлений гиперсекреции гипофизарных гормонов.

Еще до конца 60-х годов все аденомы гипофиза, не окрашивающиеся при рутинной обработке гистологического материала (хромофобные), принято было считать гормонально-неактивными, и в литературе тех лет при-

ведены данные о том, что среди аденом гипофиза гормонально-неактивные аденомы составляют примерно 80 %. Иммуногистохимически было показано, что большинство аденом, клинически и лабораторно рассматривающихся как гормонально-неактивные, содержат гранулы ЛГ, ФСГ и/или α -субъединицу гормонов аденогипофиза. Внедрение радиоиммунологических методов определения гормонов позволило исключить из их числа в первую очередь пролактиномы, которые из-за высокой скорости секреции гормона и малого депонирования определялись как хромофобные. В дальнейшем выяснилось, что многие хромофобные аденомы продуцируют α -субъединицу или гонадотропин, и, таким образом, процент истинных гормонально-неактивных аденом неуклонно уменьшался.

В настоящее время считается, что ГНАГ составляют 25—30 % всех аденом гипофиза. Среди опухолей с супраселлярной локализацией их доля составляет 70 % всех аденом. Гистологически в большинстве случаев определяются недифференцированно-клеточные аденомы или онкоцитомы. Эти клетки в 90 % случаев содержат секреторные гранулы, в которых иммуногистохимически определяются хромогранины, ЛГ, ФСГ, реже пролактин и α -субъединицы гликопротеидных гормонов. Очевидно, что ГНАГ — гетерогенная группа опухолей гипофиза, которые отличаются по клеточному составу, характеру роста и иммуногистохимическим особенностям.

П а т о г е н е з. В настоящее время наиболее принята мутационно-соматическая теория патогенеза как ГНАГ, так и аденом гипофиза в целом. Согласно этой теории опухоль развивается в результате соматической мутации и по происхождению является моноклональной. При этом в качестве факторов инициации клеточной трансформации предполагается влияние гормонов гипоталамуса и нейротрансмиттеров.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а и д и а г н о с т и к а. Выявляют эти опухоли либо по синдрому гипофизарной недостаточности (иногда с гиперпролактинемией), либо по неврологической симптоматике или хиазмальному синдрому.

Обычно к моменту установления диагноза выявляются значительно увеличенные размеры нефункционирующих аденом гипофиза с выраженными нейроофтальмологическими проявлениями (головная боль, тошнота, рвота, дефект полей зрения). В отличие от гормонально-активных аденом ГНАГ в большинстве случаев манифестирует неврологическими симптомами, в 75 % случаев — битемпоральной гемианопсией или квадрианопсией, в 15 % случаев — квадрианопсиями, реже гомонимной гемианопсией или параличом глазодвигательных нервов.

Наиболее частым гормональным феноменом при ГНАГ является различной выраженности гиперпролактинемия. Причины гиперпролактинемии в случае сдавления ножки гипофиза ясны: это прекращение поступления пролактинингибирующего фактора (дофамина). Тем не менее в ряде случаев гиперпролактинемия определяется и без сдавления ножки гипофиза, что может быть объяснено продукцией опухолью неидентифицированных пептидов, стимулирующих пролактотрофы. При гиперпролактинемии необходима дифференциальная диагностика ГНАГ с пролактиномой. Быстрый рост опухоли и небольшое (до 200 мкг/л) увеличение уровня пролактина более характерны для гормонально-неактивной аденомы. В качестве маркера ГНАГ предлагается исследование уровней хромогранинов и секретогранина, а также β -ХГ.

Опухоли гипофиза, секретирующие α -субъединицу, клинически протекают, как правило, как ГНАГ. Гликопротеидные гипофизарные и плацентарные гормоны (ФСГ, ЛГ, ТТГ, ХГ) состоят из двух полипептидных

цепей: α -цепи (неспецифичная) и β -цепи (индивидуальная для каждого гормона), а также углеродного остатка. Многие аденомы гипофиза способны секретировать α -субъединицу гликопротеидных гормонов. Чаще эта гиперпродукция сочетается с продукцией других гипофизарных гормонов, и клиническая картина в этом случае зависит от избытка этих гормонов. Однако имеется немало сообщений о больных с большими аденомами, продуцирующими только α -субъединицу. Клинические проявления — пангипопитуитаризм и локальные симптомы растущей опухоли. В крови может быть выявлен высокий уровень α -субъединицы.

Л е ч е н и е. Основным методом лечения ГНАГ является трансфеноидальная селективная аденомэктомия. При гигантских опухолях предпринимается транскраниальная аденомэктомия. В ряде случаев рост опухоли удается предотвратить с помощью протонотерапии.

5.15. Синдром «пустого» турецкого седла

Синдром «пустого» турецкого седла (ПТС) — первичная или развившаяся после нейрохирургического вмешательства недостаточность диафрагмы турецкого седла, приводящая к внедрению в полость черепа мягкой мозговой оболочки, сдавлению и уменьшению гипофиза, что клинически может проявляться рядом локальных и обменно-эндокринных симптомов (рис. 5.23).

Термин «симптом «пустого» турецкого седла» введен В. Бушем в 1953 г. для обозначения инвагинации субарахноидального пространства в интраселлярную область. Этот анатомический дефект наблюдается у 10 % населения и в 9 случаях из 10 не сопровождается симптомами гипоталамо-гипофизарной дисфункции. В тех же случаях, когда появляется патологическая симптоматика, говорят о синдроме «пустого» турецкого седла.

Для обозначения спонтанных изменений используют термин «первично «пустое» седло». Термином «вторично «пустое», или «опустевшее» седло» обозначаются случаи, когда изменения развиваются после гипоталамо-гипофизарных заболеваний или в результате их лечения (после нейрохирургических вмешательств на гипофизе, при синдроме Шиена на фоне медикаментозного лечения аденом гипофиза: пролактином — дофаминомиметиками, соматотропином — аналогами соматостатина; заместительной терапии первичного гипотиреоза, приведшего к развитию вторичной аденомы гипофиза, L-тироксина и т.п.).

П а т о г е н е з. В основе патогенеза первичного синдрома ПТС лежит недоразвитие диафрагмы турецкого седла, как правило, в сочетании с факторами, приводящими к его недостаточности:

- 1) повышением внутричерепного давления (легочная, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия и т.д.);
- 2) физиологической или патологической гиперплазией гипофиза или его стебля (многочисленные беременности, длительный прием оральных контрацептивов, длительная неадекватная заместительная терапия недостаточности периферических эндокринных желез);
- 3) спонтанными некрозами опухолей, кистами гипофиза.

В случаях «первично пустого» седла из-за анатомического дефекта не полностью сформированной диафрагмы турецкого седла создается возможность выбухания паутинной оболочки под воздействием давления цереброспинальной жидкости, что сопровождается постепенным уплощением гипофиза и увеличением размеров турецкого седла. Полная форма ПТС

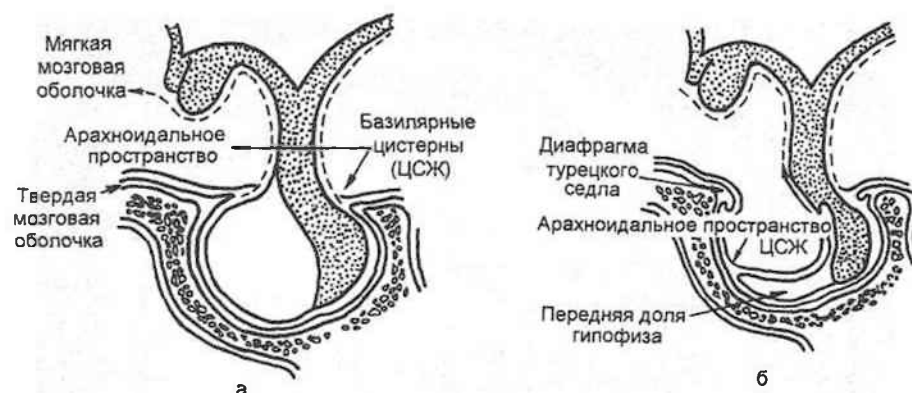


Рис. 5.23. Формирование «пустого» турецкого седла [Jordan R.M. et al., 1977].

а — нормальные анатомические взаимоотношения; б — синдром «пустого» турецкого седла. Его расширение обусловлено выпячиванием арахноидального пространства через дефект диафрагмы седла.

ЦСЖ — cerebroспинальная жидкость.

встречается примерно в 75 % случаев, тогда как в 25 % случаев имеется лишь частичное заполнение полости турецкого седла cerebroспинальной жидкостью.

Патогенез эндокринно-обменных симптомов связан в основном со сдавлением не самого гипофиза, а его ножки.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. Для ПТС характерны нейроофтальмологические и эндокринно-обменные симптомы. Среди нейроофтальмологических симптомов наиболее часто (70 %) встречаются головная боль и головокружение, повышенная утомляемость, нередко больные отмечают ухудшение работоспособности. В 80 % ПТС встречается у женщин, 75 % пациентов страдают ожирением. Повышение внутричерепного давления встречается в 30 % случаев, значительно реже — сосудистая компрессионная нейропатия зрительных нервов, хиазмальная симптоматика, ликворея.

К эндокринно-обменным нарушениям относятся умеренная гиперпролактинемия (25 %), синдром персистирующей галактореи-аменореи. В 30 % случаев встречается субклиническая аденогипофизарная недостаточность, как правило, в виде умеренного дефицита гормона роста. Редко (менее 10 %) обнаруживаются вторичный субклинический гипокортицизм, гипотиреоз, гипогонадизм, менее чем в 5 % — несахарный диабет.

Д и а г н о с т и к а. Диагноз ПТС, как правило, устанавливается при МРТ-исследовании, проводимом с целью топической диагностики опухолей гипофиза, чаще всего при обнаружении гиперпролактинемии.

Рентгенологически при ПТС определяется симметрично увеличенное или баллоновидно расширенное (84 %) турецкое седло, реже оно деформировано с выпрямлением и остеопорозом спинки. Наиболее частым рентгенологическим вариантом является двухконтурность дна с четким, как бы прорчерченным карандашом нижним контуром в сочетании с преселлярной пневматизацией. Диагноз убедительно подтверждается при проведении магнитно-резонансной томографии головы. При МРТ-исследовании гипофиза в полости турецкого седла определяется зона низкоинтенсивного сигнала, что свидетельствует о наличии в интраселлярной области жидкостной

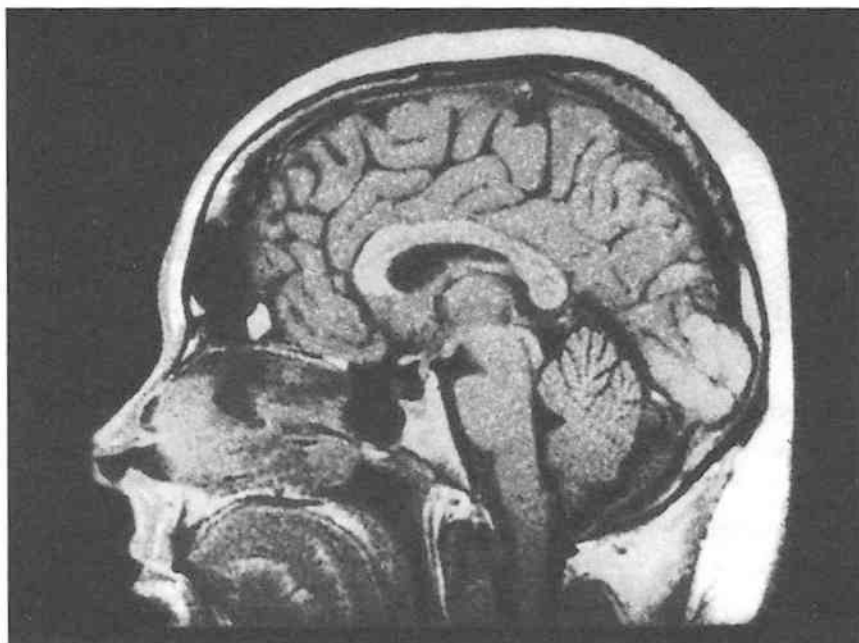


Рис. 5.24. МР-томограмма «пустого» турецкого седла. Виден «распластаный» по дну турецкого седла гипофиз. Полость седла выполнена цереброспинальной жидкостью.

структуры — цереброспинальной жидкости; гипофиз при этом деформирован, имеет форму серпа или полулуния толщиной 2—4 мм, «распластан» по дну турецкого седла (рис. 5.24).

Л е ч е н и е. Определяется основным заболеванием (гиперпролактинемический гипогонадизм, вторичная микроаденома гипофиза при первичном гипотиреозе). Собственно ПТС как магнитно-резонансно-томографический феномен лечения не требует. При появлении ликвореи показано хирургическое вмешательство.

6.1. Анатомия и физиология щитовидной железы

Щитовидная железа является самой крупной эндокринной железой человеческого организма, имеющей только внутрисекреторную функцию. Ее масса у взрослого человека в среднем составляет 20 г. Название щитовидной железы происходит от прилежащего щитовидного хряща гортани. Щитовидная железа состоит из двух долей и перешейка, располагающихся на передней поверхности трахеи и по ее бокам (рис. 6.1).

Иногда от перешейка отходит дополнительная пирамидальная доля. Как правило, размеры долей примерно одинаковы (правая доля обычно немного больше левой). Вместе с тем у 1—2 % людей при массовых обследованиях отмечаются случаи частичной или полной аплазии одной из долей железы. Это не сопровождается нарушением функции железы и чаще обнаруживается только при ультразвуковом исследовании. Доли щитовидной железы имеют форму вертикального эллипса, что позволяет для определения объема щитовидной железы использовать формулу, применяемую для расчета объема этой геометрической фигуры.

Щитовидная железа обильно снабжается кровью главным образом по верхним и нижним тиреоидным артериям, отходящим соответственно от наружных сонных и подключичных артерий. Вены щитовидной железы у разных людей варьируют по количеству и расположению. При затрудненном венозном оттоке вследствие сужения входа в грудную полость (например, при массивном загрудинном зобе) эти вены сильно набухают и могут значительно осложнять хирургические операции на железе. Разветвленная сеть лимфатических капилляров щитовидной железы сливается в сосуды, идущие вдоль тиреоидных вен и впадающие в многочисленные лимфатические узлы шеи и переднего средостения.

Иннервация щитовидной железы осуществляется как адренергическими (от шейных симпатических ганглиев), так и холинергическими (от блуждающего нерва) волокнами, идущими в составе гортанных нервов. Принято считать, что эти волокна оказывают лишь косвенное влияние на функцию щитовидной железы, регулируя кровоток. Однако адренергические волокна заканчиваются не только на сосудах железы, но и непосредственно на ее фолликулярных клетках и, таким образом, вероятно, могут прямо изменять продукцию тиреоидных гормонов.

Щитовидная железа развивается из выпячивания середины дна первичной глотки. Это выпячивание раздваивается, смещается вниз и сливается с частью четвертого глоточного кармана, оставаясь связанной с дном глотки щитовязычным протоком, который исчезает ко второму месяцу внутриутробной жизни. Нарушения эмбриогенеза щитовидной железы могут определять различного рода ее аномалии, встречающиеся у взрослого человека. К ним относятся кисты щитовязычного протока, язычная щитовидная железа, а также срединные и боковые остатки тиреоидной ткани. Все они могут быть единственной тиреоидной тканью в организме или существовать одновременно с нормальной щитовидной железой и обладают повышенной

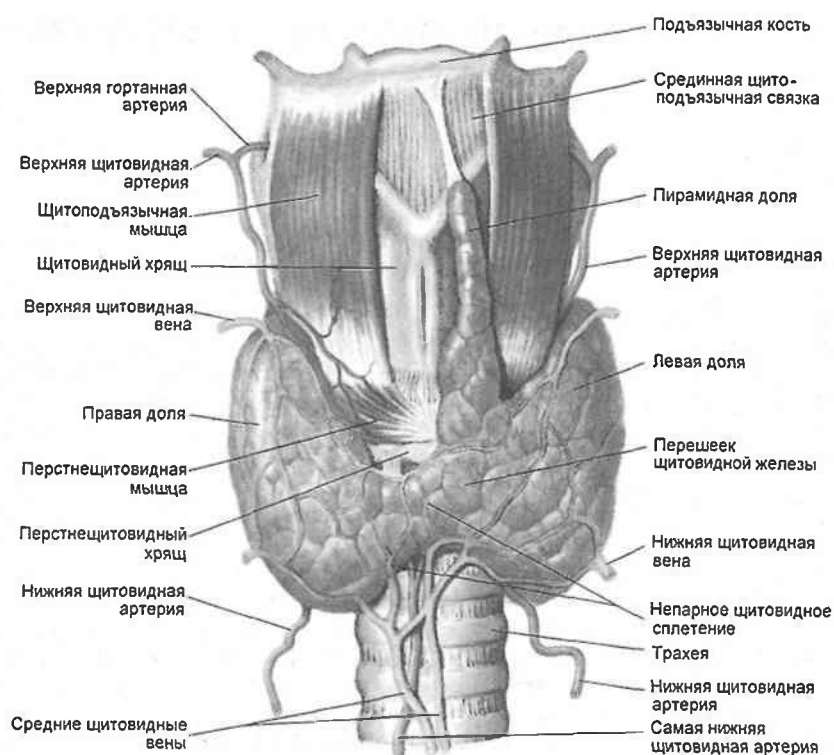


Рис. 6.1. Щитовидная железа.

склонностью к опухолевому перерождению. Язычная щитовидная железа образуется в тех случаях, когда тиреоидная ткань в процессе своего отделения от дна первичной глотки не вступает в контакт с эндотелиальными трубками сердца зародыша, а остается на прежнем месте. Она располагается поверхностно в области слепого отверстия и не связана с мышцами языка. Размерами и формой она обычно напоминает ягоду малины. Однако она может увеличиваться, что приводит к дисфагии и сужению дыхательных путей. Иногда по ходу эмбриональной миграции щитовидной железы остаются участки тиреоидной ткани и развиваются кисты щитовидного протока, располагающиеся по средней линии и эпизодически выделяющие свое содержимое. Очень редко aberrантная тиреоидная ткань локализуется по бокам от основной железы.

Щитовидная железа состоит из клеток двух разных видов: фолликулярных и парафолликулярных (светлых, или С-клеток). Последних гораздо меньше; они рассеяны между фолликулами и отличаются от основной массы фолликулярных клеток по происхождению, функции и механизмам регуляции, образуя как бы другую железу. Фолликулярные клетки формируют в железе многочисленные микроскопические фолликулы, каждый из которых состоит из центральной полости, заполненной коллоидом (главной составляющей которого является белок тиреоглобулин) и окруженной одним слоем кубовидных эпителиальных клеток (рис. 6.2). При повышении активности щитовидной железы эти клетки приобретают цилиндрическую форму, пролиферируют и вдаются в полость коллоида, которая соответ-

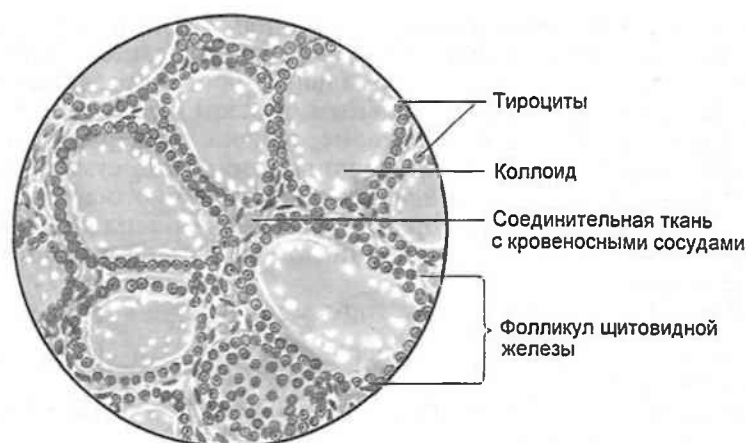


Рис. 6.2. Гистологическое строение щитовидной железы (×400).

венно уменьшается. При снижении тиреоидной активности происходят обратные изменения: клетки уплощаются, а коллоидная полость увеличивается.

Фолликулярные клетки обращены своими вершинами в просвет фолликула (коллоидную полость), а своими основаниями прилегают к базальной мембране капилляров. В цитоплазме фолликулярных клеток обнаруживается множество включений, самыми заметными среди которых являются капли коллоида, достигающие в диаметре 2 мкм. Ядра обычно расположены ближе к основанию клеток. Фолликулы щитовидной железы собраны в конгломераты, окруженные сетью кровеносных сосудов, клетками и волокнами соединительной ткани, плазматическими и тучными клетками. Эти конгломераты образуют различного размера дольки. Под электронным микроскопом на вершине фолликулярных клеток (апикальной поверхности) видны содержащие тончайшие канальцы микроворсинки, проникающие в полость фолликула. Именно ворсинки путем пино- или эндоцитоза переносят капли коллоида из полости фолликула в цитоплазму клеток. Помимо коллоидных капель, в цитоплазме фолликулярных клеток видны электронно-плотные тельца (лизосомы). Часть из них сливается с коллоидными каплями, образуя так называемые фаголизосомы. В них происходит протеолиз коллоида с высвобождением тиреоидных гормонов.

Парафолликулярные клетки (С-клетки) щитовидной железы, продуцирующие полипептидный гормон кальцитонин, имеют овальную или эллипсоидную форму и содержат большее число митохондрий, чем фолликулярные клетки, и многочисленные гранулы. Введение кальция вызывает деградацию этих клеток.

Собственно тиреоидными гормонами принято считать лишь продукты секреции фолликулярных клеток — йодированные тиронины: тетраидтиронин, или тироксин (T_4), и трийодтиронин (T_3). Физиологические эффекты тиреоидных гормонов столь многообразны, что их недостаток или избыток сказывается практически на всех системах органов и процессах жизнедеятельности.

У плода и новорожденного тиреоидные гормоны абсолютно необходимы для морфологического и функционального развития мозга и организма в целом. Их недостаточность в этот период приводит к резчайшим

анатомическим и неврологическим нарушениям (вплоть до развития кретинизма). Йодтиронины матери проникают через плаценту лишь в ограниченном количестве; поэтому нормальный рост и развитие плода во внутриутробном периоде зависят главным образом от его собственных тиреоидных гормонов. В зрелом организме, однако, на первый план выступают метаболические эффекты тиреоидных гормонов, суммирующиеся в так называемый калоригенный эффект — повышение основного обмена за счет роста потребления кислорода и увеличения теплопродукции тканей. T_3 и T_4 вызывают качественно одни и те же изменения в метаболизме и активности клеток.

Основные эффекты тиреоидных гормонов:

- обеспечивают формирование нервной системы и скелета в перинатальном периоде;
- увеличивают потребление кислорода во всех тканях, за исключением мозга, селезенки, яичек;
- увеличивают продукцию тепла;
- оказывают положительное хроно- и инотропное действие на миокард;
- повышают чувствительность рецепторов к катехоламинам;
- увеличивают число катехоламиновых рецепторов в сердечной мышце;
- регулируют деятельность дыхательного центра;
- стимулируют эритропоэз;
- ускоряют метаболизм и клиренс гормонов и лекарственных препаратов, что ведет к компенсаторному увеличению скорости их продукции;
- стимулируют как образование, так и резорбцию кости.

Действие тиреоидных гормонов на молекулярном уровне:

- T_4 и T_3 проникают в клетку и связываются со специальными рецепторами на ядерных белках, соединенных с хроматином. Это сопровождается увеличением транскрипционной активности РНК;
- стимулируют синтез белка;
- влияют на клеточные мембраны, изменяя активность Na-K-АТФазы, что увеличивает внутриклеточный транспорт глюкозы и аминокислот.

6.2. Биосинтез, секреция и механизмы действия гормонов щитовидной железы

Тиреоидные гормоны — тироксин (T_4) и трийодтиронин (T_3) синтезируются из аминокислоты тирозина. T_4 представляет собой 3,5,3',5'-тетрайодтиронин, а T_3 — 3,5,3'-трийодтиронин. Кроме того, существует биологически неактивный обратимый, или реверсивный, трийодтиронин (rT_3), который образуется при дейодировании «внутреннего» кольца тироксина, — 3,3',5'-трийодтиронин. При отщеплении от T_4 и T_3 аминогруппы образуется соответственно тетра- и трийодуксусная кислота (рис. 6.3).

Необходимой составной частью тиреоидных гормонов является йод. Щитовидная железа поглощает йод из плазмы крови. Основным источником йода служат морские продукты, мясо, молоко. Минимальная суточная потребность составляет у мужчин и женщин вне беременности 100 мкг

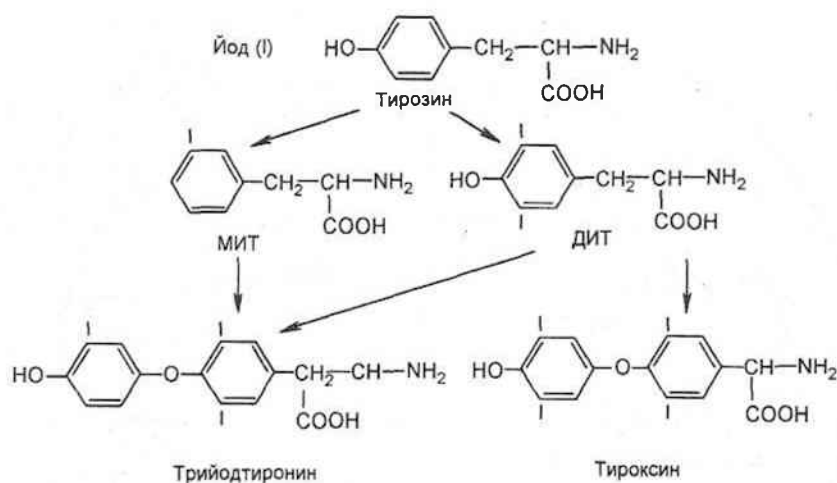


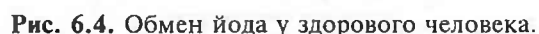
Рис. 6.3. Структура и биосинтез гормонов щитовидной железы.

МИТ — моноидотирозин; ДИТ — диидотирозин.

йода. Оптимальным считается потребление 150—200 мкг йода в сутки. В ряде стран (США, Япония) потребление составляет до 500 мкг йода в сутки. Континентальная Европа, в том числе большая часть территории России, относится к зонам, в которых отмечается дефицит йода.

Не только щитовидная железа, но и другие ткани (слизистая оболочка желудка, слюнные железы) обладают способностью поглощать йодид. Перенос йода внутрь клетки энергозависим, насыщаем и осуществляется сопряженно с обратной транспортировкой натрия мембраной Na-K-АТФазой. В базально-латеральной мембране тироцитов локализуется натрий-йодистый симпортер. Последний обеспечивает совместную транспортировку в тироцит одного аниона йода и двух катионов натрия. Симпорт стимулируется за счет активации цАМФ-зависимой протеинкиназы А. На апикальной мембране тироцита, которая обращена к коллоиду, расположен «быстрый» ТТГ-зависимый йодный канал, обеспечивающий транспорт йода из тироцита в коллоид. В фолликулярные клетки йод поступает против химического и электрического градиентов: его внутриклеточная концентрация обычно в 25—50 раз превышает его концентрацию в плазме крови. Этот процесс называют «захватом йода». Каждый грамм щитовидной железы содержит примерно 300—600 мкг йода. Система перемещения не строго специфична и, помимо йода, обуславливает доставку в клетку тиоционата, перхлората, пертехната. Эти вещества могут являться конкурентными ингибиторами процесса накопления йода в железе.

Йод практически полностью всасывается в кишечнике, откуда поступает в неорганический йодный пул внеклеточной жидкости. Если почки работают нормально, йод быстро выводится, при этом за сутки из поступивших 500 мкг будет выведено 485 мкг. Помимо пищевого йода, существуют еще 2 источника небольших количеств йода: образование йода путем дейодинации тиреоидных гормонов в периферических тканях и выделение самой щитовидной железой («утечка»). В условиях увеличенного поступления йода с пищей нарастает экскреция йода с мочой, и наоборот: в условиях йодного дефицита экскреция значительно уменьшается (рис. 6.4).



Йодирование тирозильных остатков и реакция конденсации происходят при обязательном участии тиреоидной пероксидазы (ТПО), локализованной в микросомальной фракции фолликулярных клеток. Содержащий йодтирозины и йодтиронины тиреоглобулин в виде коллоида запасается в фолликулах.

Тиреоглобулин представляет собой крупный растворимый гликопротеид с молекулярной массой 660 кДа. Он состоит из двух одинаковых субъединиц. Молекула тиреоглобулина содержит 140 тирозильных остатков, и при полном ее йодировании она должна содержать 280 атомов йода. Однако на самом деле йодируется лишь небольшая доля остатков тирозина и содержание

йода обычно не превышает 15 атомов йода на 1 моль тиреоглобулина. Уникальная способность тиреоглобулина к конденсации йодтирозиновых остатков обусловлена его третичной структурой, поскольку собственно содержание тирозина в тиреоглобулине может существенно не отличаться от такового в других белках, хотя йодирование тиреоидных остатков может в них происходить, однако реакция конденсации возможна только в тиреоглобулине.

Щитовидная железа — единственный эндокринный орган, в котором происходит двунаправленное перемещение продуктов, предназначенных для секреции в кровь: синтезируемый и содержащий связанные йодтиронины тиреоглобулин вначале пересекает апикальную мембрану клеток, откладываясь в коллоидной полости фолликула, а затем вновь поступает в клетки и перемещается к базальной их мембране, по дороге высвобождая йодтиронины, которые и выделяются в кровь.

В щитовидной железе образуется преимущественно тироксин (T_4). Средние концентрации T_3 и T_4 в тироидной ткани составляют примерно 0,02 и 0,3 мкмоль/г (15 и 200 мкг/г) соответственно, тогда как в плазме концентрация общего T_4 колеблется в пределах 65—155 нмоль/л, общего T_3 — 1,0—3,4 нмоль/л, свободного T_4 — 9—28 пмоль/л, свободного T_3 — 3,8—7,7 пмоль/л.

Попав в кровь, T_3 и T_4 разносятся по организму в основном в связанном с белками плазмы виде. Тироксин обладает высоким сродством к тироксинсвязывающему глобулину (ТСГ). Тироксин связывается и с преальбумином (тироксинсвязывающий преальбумин, ТСПА, или транстиретин) и в небольших количествах — с альбуминовой фракцией плазмы. Из общего количества T_4 , присутствующего в крови, 75 % связано с ТСГ, 15—20 % — с ТСПА и менее 0,05 % остаются в несвязанном (свободном) состоянии. Трийодтиронин транспортируется преимущественно в связанном с ТСГ виде; с альбумином связаны очень малые его количества, а с ТСПА он практически совсем не связывается. Поскольку T_3 обладает меньшим сродством к белкам плазмы, чем T_4 , процент свободной его формы в плазме существенно выше (около 0,5 %), чем процент свободной формы T_4 . Поэтому T_4 дольше сохраняется в крови (период полужизни, или $T_{1/2}$, примерно 7—9 дней) и позднее начинает действовать (приблизительно через 72 ч), чем T_3 , $T_{1/2}$ которого составляет 2 дня, а латентный период — 12 ч. Эстрогены уменьшают печеночный клиренс тиреоидных гормонов и усиливают синтез ТСГ в печени, что приводит к увеличению количества йодтиронинов в крови (например, при беременности). Напротив, тестостерон и его аналоги значительно снижают уровень ТСГ в крови.

Связанные и свободные формы гормонов находятся в динамическом равновесии. Это означает, что любое уменьшение концентрации свободного гормона в крови автоматически уменьшает связывание, и наоборот. Поскольку способностью проникать в клетки, взаимодействовать со специфическими рецепторами и оказывать биологические эффекты обладают лишь свободные гормоны (не связанные с белками плазмы), понятно, что не только сама щитовидная железа, но и белки плазмы служат источником доступных для клеток свободных гормонов, т.е. играют важнейшую роль в поддержании «тиреоидного статуса» организма.

Свободные йодтиронины относительно легко проникают сквозь мембрану клеток. Внутриклеточные эффекты тиреоидных гормонов тесно связаны с процессами их метаболизма (в первую очередь с механизмами дейодирования). Тироксин может подвергаться дейодированию в различные соединения, сохраняющие йод в своей структуре, пока не превратится в полностью лишенный йода тиронин. Самым важным из таких превращений является

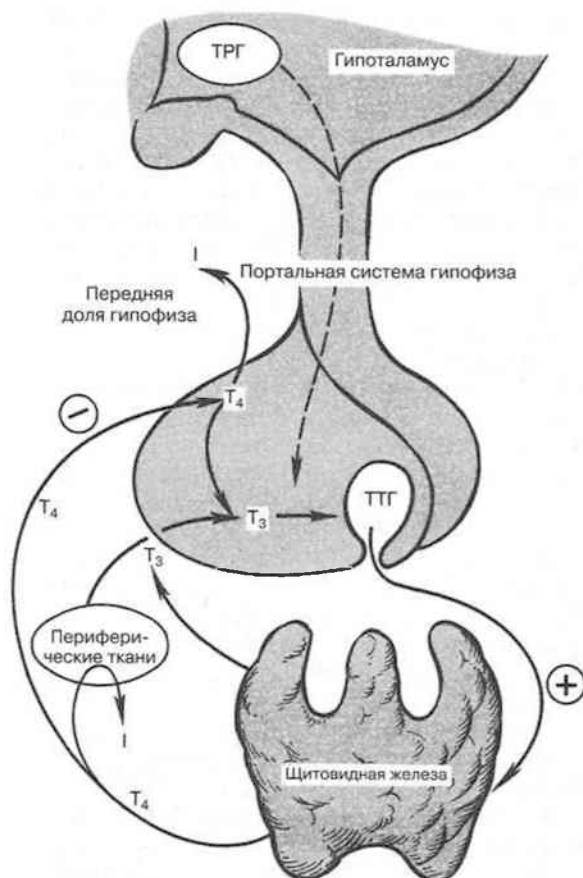


Рис. 6.5. Регуляция секреции тиреоидных гормонов (схема).

ТРГ — тиротропин-рилизинг-гормон; ТТГ — тиреотропный гормон; «+» — стимулирующее воздействие; «-» — подавляющее воздействие.

лесе синтезируется менее 3 % присутствующего в крови rT_3 : остальное его количество образуется вследствие периферической конверсии T_4 в тканях. Регуляторы переключения конверсии с активного T_3 на неактивный rT_3 точно неизвестны, но основное значение имеет, по-видимому, обеспеченность организма энергией. При голодании, например, когда необходимо сохранять энергию, преобладает конверсия T_4 в rT_3 . На этот процесс влияют также многие гормоны и лекарственные вещества.

Щитовидная железа является классическим примером гипоталамизависимых эндокринных желез, функционирование которой регулируется механизмом отрицательной обратной связи (рис. 6.5).

Процесс биосинтеза тиреоглобулина и выделение тиреоидных гормонов находятся под контролем ТТГ. В свою очередь тиреоидные гормоны, преимущественно T_3 , оказывают ингибирующее воздействие на уровень ТТГ. На гипоталамическом уровне влияние T_3 постулируется, но остается недоказанным.

ся конверсия T_4 в более активный T_3 . Секреция T_3 нормальной щитовидной железой определяет лишь 5—10 % внетиреоидного количества этого гормона, а остальное его количество образуется в результате монодейодирования наружного тирозильного кольца T_4 в периферических тканях. В настоящее время это считается важным механизмом, посредством которого сами клетки регулируют количество активного гормона в своем ближайшем окружении, поскольку T_3 в пересчете на 1 моль гораздо активнее T_4 . Превращение (конверсия) T_4 в T_3 катализируется различными дейодазами, обладающими как субстратной, так и тканевой специфичностью.

Существование механизма клеточной конверсии T_4 в T_3 позволяет считать T_4 прогормоном, а T_3 истинным гормоном. Однако и сам T_4 способен давать ряд эффектов, обладая, по-видимому, собственными рецепторами в некоторых клетках-мишенях. Периферические ткани могут превращать T_4 не только в более активный T_3 , но и в практически лишенный активности rT_3 (реверсивный T_3), в котором атом йода отсутствует во внутреннем кольце молекулы. В самой щитовидной железе

6.3. Методы обследования больных с заболеваниями щитовидной железы

6.3.1. Физические методы

Клиническая диагностика заболеваний щитовидной железы подразумевает выявление у пациента синдромов тиреотоксикоза, гипотиреоза, а также изменения структуры щитовидной железы, которое в свою очередь может протекать на фоне нормальной, сниженной и патологически повышенной функции щитовидной железы. С одной стороны, синдромы гипотиреоза и тиреотоксикоза представляют собой комплекс преимущественно неспецифических симптомов. К ним, например, относятся тахикардия и ожирение соответственно при тиреотоксикозе и гипотиреозе. С другой стороны, для тиреотоксикоза достаточно специфичны так называемые глазные симптомы. Выявление сочетания различных симптомов повышает их специфичность и информативность. Так, сочетание тахикардии, субфебрильной температуры, похудения, эмоциональной лабильности весьма характерно для синдрома тиреотоксикоза. Выявление в этой ситуации увеличения щитовидной железы и глазных симптомов практически подтверждает наличие у пациента тиреотоксикоза. Если, кроме того, у больного имеются характерные признаки эндокринной офтальмопатии, то с высокой вероятностью можно предположить диффузный токсический зоб, т.е. определенный нозологический диагноз.

В диагностике заболеваний щитовидной железы ключевое место занимают владение техникой ее пальпации и умение интерпретировать результаты. В силу своего анатомического положения и достаточно больших размеров щитовидная железа, как правило, доступна для пальпации. Проще всего ее пальпировать у детей, подростков и женщин, не имеющих избыточной массы тела. У тучных пациентов, мужчин с выраженной мускулатурой шеи, женщин в постменопаузе могут возникнуть определенные трудности при ее пальпации.

Существует несколько способов пальпации щитовидной железы. При значительном ее увеличении врач обычно находится позади стоящего или, лучше, сидящего больного. Обе руки расположены над проекцией щитовидной железы. Больного просят проглотить слюну, при этом пальцы врача скользят по поверхности железы. В процессе пальпации отмечают подвижность железы, ее консистенция, наличие или отсутствие в ее толще участков уплотнения (узлов), степень увеличения железы. Среди эндокринологов наиболее распространен способ пальпации, при котором исследователь находится перед стоящим больным. Большие пальцы рук исследователя располагаются горизонтально на верхнем крае щитовидной железы (рис. 6.6).

Существуют различные классификации, позволяющие оценить степень увеличения щитовидной железы. В нашей стране наибольшее распространение получила классификация, предложенная О.В. Николаевым.

Следует подчеркнуть, что эта классификация была предложена для характеристики размеров эндемического зоба. В последующем ее стали применять для классификации размеров щитовидной железы при всех формах зоба (диффузный токсический зоб, аутоиммунный тиреоидит и др.). Недостатком этой классификации является то, что она не содержит понятия нормы для размеров щитовидной железы. Ясно пальпируемая щитовидная железа трактуется как зоб I степени. Получается, что в норме щитовидная

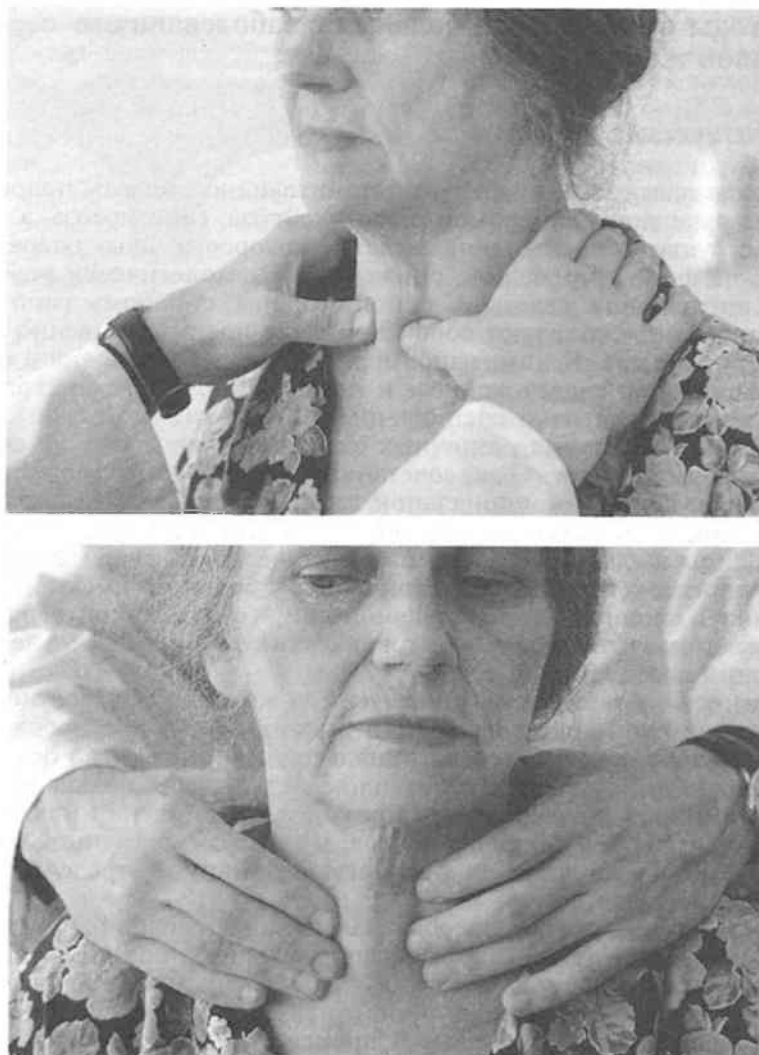


Рис. 6.6. Методы пальпации щитовидной железы (а, б).

Классификация эндемического зоба [Николаев О.В., 1955]	
0 степень	Щитовидная железа не пальпируется
I степень	Увеличенная щитовидная железа хорошо прощупывается, особенно ее перешеек
II степень	Увеличение щитовидной железы четко определяется не только при ощупывании, но и хорошо заметно при осмотре во время глотания
III степень	Увеличение щитовидной железы с формированием «толстой шеи»
IV степень	Форма шеи резко изменена; зоб ясно виден
V степень	Зоб достигает очень больших размеров

железа не пальпируется, что не соответствует действительности. Кроме того, критерии установления различных степеней увеличения щитовидной железы, как показывает практика, достаточно относительны, что исключает унифицированную интерпретацию разными специалистами.

Во всем мире используется иная классификация зоба, рекомендованная Всемирной организацией здравоохранения еще в 1962 г. В 1994 г. она была пересмотрена и упрощена. Если размеры каждой из долей щитовидной железы при пальпации меньше дистальной фаланги большого пальца обследуемого пациента, то такие размеры железы расцениваются как нормальные. Если при пальпации щитовидная железа увеличена или видна на глаз, то диагностируется зоб.

Классификация зоба (ВОЗ, 1994)	
0 степень	Зоба нет
I степень	Размеры доли больше величины дистальной фаланги большого пальца Зоб пальпируется, но не виден
II степень	Зоб пальпируется и виден на глаз

Достоинствами данной классификации являются ее простота и доступность проведения пальпаторных исследований, а также возможность сравнить данные о распространенности зоба в отдельных регионах нашей страны и за рубежом. В настоящее время для диагностики зоба используется ультразвуковое исследование щитовидной железы, позволяющее с большой точностью определять ее размеры и рассчитывать объем. Этот метод лишен субъективизма, типичного для пальпации щитовидной железы разными врачами.

6.3.2. Лабораторные методы

Среди методов лабораторной диагностики при заболеваниях щитовидной железы наибольшее значение придается гормональному исследованию. Целью гормонального исследования является выявление функционального состояния щитовидной железы (эутиреоз, тиреотоксикоз, гипотиреоз), а также дифференциальная диагностика этих состояний (первичный или вторичный гипотиреоз и т.д.). При гормональных исследованиях определяются уровни T_3 , T_4 и ТТГ в обычных условиях и при проведении функциональных тестов. В подавляющем большинстве случаев в клинической практике в проведении последних необходимости не возникает.

Определение уровней T_3 , T_4 и ТТГ. Ключевыми гормональными маркерами при диагностике заболеваний щитовидной железы являются тиреотропный гормон (ТТГ) и свободный тироксин (св. T_4). Для того чтобы дифференцировать состояние эутиреоза от гипо- и гипертиреоза, проводится тест 1-го уровня — определение уровня ТТГ в крови чувствительными методами (система «Амерлайт», «Дельфия» и др.), при этом можно достоверно оценивать очень низкие (менее 0,2 мМЕ/л) концентрации ТТГ в крови, что важно для лабораторной диагностики тиреотоксикоза.

Тестом 2-го уровня, подтверждающим наличие гипо- или гипертиреоза, является определение уровня св. T_4 , а тестом 3-го уровня, необходимым преимущественно для диагностики относительно редкого T_3 -тиреотоксикоза, является определение уровня свободного T_3 (табл. 6.1).

Т а б л и ц а 6.1. Диагностическое значение исследования уровней T_3 , T_4 и ТТГ

Синдром	Тест 1-го уровня (ТТГ)	Тест 2-го уровня (св. T_4)	Тест 3-го уровня (св. T_3)
Тиреотоксикоз	Понижен	Повышен	Повышен
Первичный гипотиреоз	Повышен	Понижен	Не проводится

В норме при эутиреоидном состоянии уровень ТТГ составляет от 0,5 до 5 мМЕ/л. Если концентрация ТТГ находится в этих границах, то одного этого анализа достаточно для исключения у пациента синдрома гипер- или гипотиреоза. Диагноз первичного гипотиреоза не подлежит сомнению при уровне ТТГ более 10 мМЕ/л. Если повышение уровня ТТГ погранично, то целесообразно подтвердить наличие гипотиреоза определением концентрации св. T_4 в крови. Если уровень св. T_4 снижен, то имеет место манифестная форма гипотиреоза, а если уровень св. T_4 находится в пределах нормы — субклиническая форма гипотиреоза. В дальнейшем при подборе заместительной дозы тироксина в качестве критерия компенсации достаточно определения только уровня ТТГ в крови. При компенсированном гипотиреозе уровень ТТГ находится в пределах нормы.

При большинстве форм тиреотоксикоза уровень ТТГ составляет меньше 0,5 мМЕ/л или вовсе не определяется (подавлен). При умеренном и впервые выявленном понижении концентрации ТТГ также целесообразно дополнительное определение уровня св. T_4 в крови. Если этот показатель повышен, то диагностируется манифестная форма тиреотоксикоза. Если же уровень св. T_4 находится в пределах нормы, показано определение уровня св. T_3 с целью диагностики T_3 -тиреотоксикоза. При сниженной концентрации ТТГ и нормальном уровне св. T_4 и св. T_3 , отсутствии данных о наличии выраженной нетиреоидной патологии, центрального гипотиреоза или приема определенных лекарственных препаратов устанавливается диагноз субклинического тиреотоксикоза.

Таким образом, часто практикуемое назначение сразу трех гормональных тестов (ТТГ, T_4 и T_3) для диагностики заболеваний щитовидной железы (или контроля эффективности их лечения) является явно избыточным и значительно повышает стоимость обследования.

При интерпретации результатов гормонального исследования необходимо учитывать возможное влияние различных факторов и состояний на изучаемые показатели. Так, на уровне ТТГ может сказаться прием пациентом большого числа лекарственных препаратов.

При беременности в ответ на повышение уровня эстрогенов повышается уровень циркулирующего тироксинсвязывающего глобулина. Уровень свободного T_4 снижается, и происходит компенсаторное увеличение секреции ТТГ, а затем устанавливается новое равновесное состояние. При этом возрастает уровень общего T_4 , тогда как уровни св. T_4 и ТТГ в норме не изменяются, что в очередной раз подчеркивает необходимость определения

Влияние различных лекарственных препаратов на уровень ТТГ	
Усиление секреции ТТГ	Подавление секреции ТТГ
Антагонисты дофамина: — метоклопрамид — хлорпромазин — сульпирид — галоперидол Кломифен Препараты лития Карбамазепин Теофиллин	Дофаминомиметики: — L-дофа — бромокриптин (парлодел) — лизурид — апоморфин Антагонисты серотонина — метерголин Соматостатин (октреотид) Морфин и его дериваты Глюкокортикоиды Гепарин

именно свободной, не связанной с белками фракции тиреоидных гормонов. В I триместре беременности значительно возрастает продукция хорионического гонадотропина (ХГ), который в больших концентрациях может оказывать ТТГ-подобное действие на щитовидную железу, что обусловлено некоторым структурным сходством этих гормонов. Стимуляция щитовидной железы, обусловленная высоким уровнем ХГ, приводит к тому, что у 18–20 % здоровых беременных в I триместре уровень ТТГ может снижаться ниже нормальных значений. На протяжении II и III триместров уровень ТТГ возвращается к нормальному.

Функциональные тесты. Наиболее известным функциональным тестом является проба с тиреотропин-релизинг-гормоном (ТРГ, тиролиберин). В норме экзогенное введение ТРГ сопровождается выраженным подъемом уровня ТТГ. С появлением высокочувствительных методов определения ТТГ тест во многом потерял свое клиническое значение и используется редко. В настоящее время для проведения пробы с ТРГ можно выделить следующие показания:

- диагностика вторичного гипотиреоза;
- определение адекватности медикаментозного подавления уровня ТТГ при раке щитовидной железы;
- использование низкочувствительных методов определения ТТГ, не позволяющих дифференцировать подавленный и сниженный уровень ТТГ;
- противоречивые результаты стандартного гормонального исследования.

Тест проводится следующим образом. Вначале производится забор крови для определения базального уровня ТТГ, после этого пациенту медленно внутривенно вводится 200 мкг ТРГ. Через 20–30 мин снова производится забор крови для определения уровня ТТГ. Исследование противопоказано при остром инфаркте миокарда и нестабильной стенокардии, эпилепсии и судорожной готовности, тяжелом обструктивном заболевании легких. Интерпретация результатов:

- нормальным считается подъем уровня ТТГ более чем на 2 мМЕ/л от исходного, но менее чем на 20–24 мМЕ/л от исходного;
- подъем уровня ТТГ менее чем на 2 мМЕ/л свидетельствует о субклиническом тиреотоксикозе (аналогичный результат возможен при наличии у пациента тяжелой сопутствующей патологии);

- чрезмерный подъем уровня ТТГ более чем на 20—24 мМЕ/л (от исходного) свидетельствует о субклиническом первичном гипотиреозе;
- отсутствие либо неадекватно низкий выброс ТТГ в сочетании с низким уровнем T_4 в плазме крови свидетельствует о вторичном гипотиреозе.

К стандартным лабораторным исследованиям относится определение уровня циркулирующих антител к ткани щитовидной железы. Наиболее часто проводится исследование титра антител к пероксидазе тиреоцитов (ТРО, микросомальной фракции) и тиреоглобулину. В последние годы в клиническую практику входит исследование антител к рецептору ТТГ. Диагностическое значение исследования титра указанных антител приведено в табл. 6.2.

Т а б л и ц а 6.2. Выявление антител при различных заболеваниях щитовидной железы

Заболевание	Антитела к тиреоглобулину, %	Антитела к микросомальной фракции, %	Тиреоидстимулирующие антитела, %
Аутоиммунный тиреоидит	70	95	10
Диффузный токсический зоб	30	70	90
Здоровые лица	1	5	2

С целью диагностики аутоиммунного тиреоидита рекомендуется определять одновременно антитела к тиреоглобулину и микросомальной фракции. Наличие обоих видов антител в крови в высоких титрах является серьезным указанием либо на наличие, либо на высокий риск развития аутоиммунной патологии. При интерпретации результатов необходимо учитывать следующие положения:

- изолированное обнаружение повышенного титра антител не позволяет установить диагноз заболевания щитовидной железы и не может явиться основанием для назначения какого-либо лечения;
- исследование титра антител не может использоваться для контроля лечения заболеваний щитовидной железы;
- примерно в 10—20 % случаев повышенные титры антител, с одной стороны, определяются при неаутоиммунных тиреопатиях; с другой стороны, они определяются не во всех случаях при аутоиммунном тиреоидите и диффузном токсическом зобе.

Меньшее распространение в клинической практике получили такие исследования, как определение уровня тиреоглобулина, кальцитонина (тест с пентагастрином), карциноэмбрионального антигена (CEA), уровня экскреции йода с мочой, а также определение RET-проонкогена и HLA-типирование.

Показаниями для исследования уровня тиреоглобулина являются:

- текущий контроль лечения и диагностика рецидива высокодифференцированного рака щитовидной железы после тотальной тиреоидэктомии;
- диагностика искусственного тиреотоксикоза;

- диагностика агенезии щитовидной железы как причины врожденного гипотиреоза.

Интерпретация результатов:

- повышение уровня тиреоглобулина характерно для всех состояний, характеризующихся гиперстимуляцией щитовидной железы (экзогенное введение ТРГ и ТТГ, эндогенный, но не медикаментозный тиреотоксикоз, регрессионные изменения в зобе, тиреоидиты);
- после тотальной тиреоидэктомии по поводу рака щитовидной железы обнаружение нарастающего в динамике уровня тиреоглобулина более чем с 90 % чувствительностью свидетельствует о рецидиве либо о наличии метастазов.

Исследование уровня кальцитонина и проведение теста с пентагастрином служат для диагностики, скрининга и контроля лечения медуллярного рака щитовидной железы как в изолированной форме, так и в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий типов 2А и 2В (см. главу 13). Уровень кальцитонина исследуется исходно и через 2 и 5 мин после введения 0,5 мкг/кг пентагастрина. В норме уровень кальцитонина не превышает 0,5 нг/мл, и его уровень не меняется после введения пентагастрина. При медуллярном раке определяются высокий исходный уровень и его значительный подъем после введения пентагастрина. Карциноэмбриональный антиген (СЕА) является маркером медуллярного рака щитовидной железы и других карциноидных опухолей (см. главу 13).

Уровень экскреции йода с мочой, как правило, определяется для оценки обеспеченности населения йодом в той или иной местности, т.е. не для индивидуальной диагностики, а в рамках эпидемиологических исследований (см. раздел 6.8). Если экскреция йода с мочой в репрезентативной группе населения (медиана йодурии) превышает 100 мкг/л, то местность неэндемична по дефициту йода. При медиане йодурии 50–99 мкг/л говорят о дефиците йода легкой степени. Медиана йодурии 20–49 мкг/л характерна для йодного дефицита средней тяжести, а медиана йодурии менее 20 мкг/л свидетельствует о тяжелой йодной эндемии.

Интерпретация исследования RET-протоонкогена, являющегося генетическим маркером синдрома множественных эндокринных неоплазий 2-го типа и семейной формы медуллярного рака щитовидной железы, представлена в главе 13.

HLA-типирование в клинической диагностике заболеваний щитовидной железы в настоящее время практически не используется. Диффузный токсический зоб и атрофическая форма аутоиммунного тиреоидита ассоциированы с HLA-B8 и HLA-DR3, гипертрофическая форма (зоб Хашимото) — с HLA-DR5. HLA-Bw35 считается маркером подострого тиреоидита (тиреоидит де Кервена), обнаружение которого повышает вероятность развития этого заболевания в 30 раз.

6.3.3. Инструментальные методы

К инструментальным методам обследования больных с заболеваниями щитовидной железы относятся УЗИ, скинтиграфия, пункционная биопсия, КТ- и МРТ-исследования и ряд других методов.

Ультразвуковое исследование. Наиболее простым, информативным, безопасным и неинвазивным методом исследования щитовидной железы

Характеристика различных заболеваний щитовидной железы по данным УЗИ	
Заболевание	УЗкартина
Тиреотоксическая аденома, узловой эутиреоидный зоб	Гиперэхогенный узел (с гипоэхогенным венчиком), гипоэхогенный узел (часто кистозно измененный)
Мультифокальная автономия щитовидной железы	Множественные гиперэхогенные узлы (не всегда четко ограниченные), часто с кистозными изменениями; гиперэхогенные структуры
Диффузный токсический зоб, аутоиммунный тиреоидит	Диффузная гипоэхогенность
Подострый тиреоидит	Нечетко ограниченные гипоэхогенные ареалы, реже диффузная гипоэхогенность
Злокачественные опухоли	Гипоэхогенные, неоднородные ареалы и узлы
Истинная киста	Анэхогенное образование правильной формы с ровными тонкими стенками и гомогенным содержанием
Узел с очаговыми кистозными изменениями	Гипоэхогенные зоны в узле с отсутствием кровотока в них при цветной доплерографии
Коллоидные узлы	Образования различной эхогенности, имеющие капсулу
Аденомы	Образования округлой формы с четкими контурами. Эхогенность чаще всего пониженная, при доплеровском сканировании определяется выраженная васкуляризация по периферии образования
Аденокарциномы	Нечеткие контуры, солидная структура, пониженная эхогенность, иногда — наличие микрокальцинатов, отсутствие капсулы

Для расчета объема щитовидной железы определяют наибольшие размеры ее долей в трех проекциях. Произведение полученных результатов умножают на коэффициент эллипсоидности (0,479) (рис. 6.8).

На сегодняшний день ультразвуковой метод считается абсолютно безопасным и используется у детей и беременных женщин. Ультразвуковое исследование дает возможность:

- определить объем щитовидной железы;
- установить наличие диффузных и очаговых изменений в щитовидной железе и дать им характеристику;
- выявить нарушения в лимфатических коллекторах;
- создать возможность для проведения целенаправленной пункции.

Однако эхолокация не позволяет устанавливать морфологическую структуру выявленных изменений в щитовидной железе.

В Москве (и в большинстве стран Европы) у новорожденных объем щитовидной железы составляет 2 мл, у детей в возрасте 7—10 лет — около 6 мл. В период полового созревания объем железы быстро увеличивается и достигает 15 мл к 15—18 годам (табл. 6.3). У детей наиболее целесообразно использование нормативов объема щитовидной железы, рассчитанных не на возраст, а на площадь поверхности тела. У взрослых женщин объем щитовидной железы в норме не превышает 18 мл, у взрослых мужчин — 25 мл. Таким образом, в современной эндокринологии зобом или патологическим

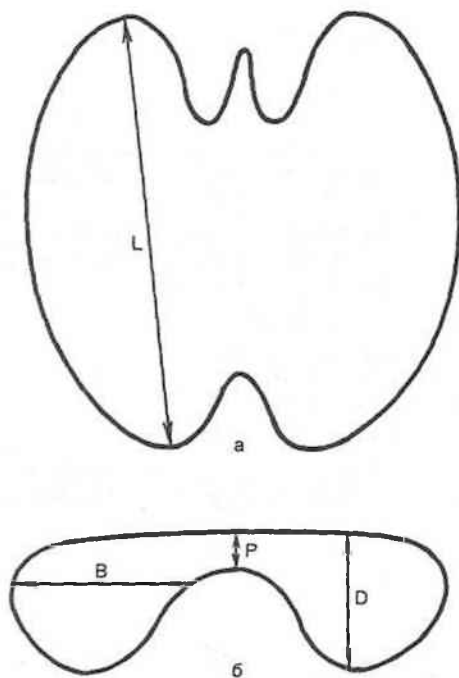


Рис. 6.8. Определение объема щитовидной железы при УЗИ. Объем щитовидной железы равен сумме объемов ее долей, которые рассчитываются по формуле: $L \cdot B \cdot D > 0,479$.

а — щитовидная железа во фронтальной плоскости; б — щитовидная железа в горизонтальной плоскости.

L — длина доли (краниально-каудальный размер); B — ширина доли (справа налево); D — толщина доли (вентрально-дорсальный размер); P — толщина перешейка.

увеличением размеров щитовидной железы следует считать превышение ее объема у женщин более 18 мл (см^3), а у мужчин — 25 мл по данным УЗИ.

Кистозные образования эконегативны, в то время как солидные образования эхопозитивны и окружены зачастую эконегативным ободком.

Дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных новообразований щитовидной железы только по результатам УЗИ осуществить невозможно, но узлы с кистозными включениями или нечеткими границами имеют повышенную вероятность малигнизации.

Сцинтиграфия щитовидной железы. В основу радионуклидной сцинтиграфии щитовидной железы положен принцип неоднородного накопления изотопов йода или технеция в функционирующих и нефункционирующих участках щитовидной железы (рис. 6.9).

Существует несколько видов изотопов, позволяющих визуализировать щитовидную железу. Для сцинтиграфии щитовидной железы наиболее часто (90 %) используется изотоп технеция ($^{99\text{m}}\text{Tc}$). $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетат представляет собой моновалентный анион, который подобно иону йода активно накапливается щитовидной железой, но в отличие от йода практически не подвергается органификации. При уменьшении концентрации в плазме крови $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетат свободно диффундирует обратно из щитовидной железы. Короткий период полураспада $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (6 ч) наряду с незначительным поглощением изотопа щитовидной железой значительно уменьшает дозу облучения. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетат обычно вводят внутривенно и производят исследование практически сразу после введения изотопа: это позволит изучить динамику кровотока через щитовидную железу и скорость аккумуляции изотопа.

Для исследования щитовидной железы применяются три радиоактивных изотопа йода: ^{131}I , ^{125}I и ^{123}I . Из-за относительно большой лучевой нагрузки использование йода-131 ограничивается обнаружением функционирующих метастазов карциномы щитовидной железы. Из-за длительного срока полураспада (60 дней) йод-125 используется только в ряде специальных случаев. Наилучшими показателями обладает йод-123. Короткий период полураспада изотопа и высокая стоимость пока ограничивают его применение.

Для исследования щитовидной железы применяются три радиоактивных изотопа йода: ^{131}I , ^{125}I и ^{123}I . Из-за относительно большой лучевой нагрузки использование йода-131 ограничивается обнаружением функционирующих метастазов карциномы щитовидной железы. Из-за длительного срока полураспада (60 дней) йод-125 используется только в ряде специальных случаев. Наилучшими показателями обладает йод-123. Короткий период полураспада изотопа и высокая стоимость пока ограничивают его применение.

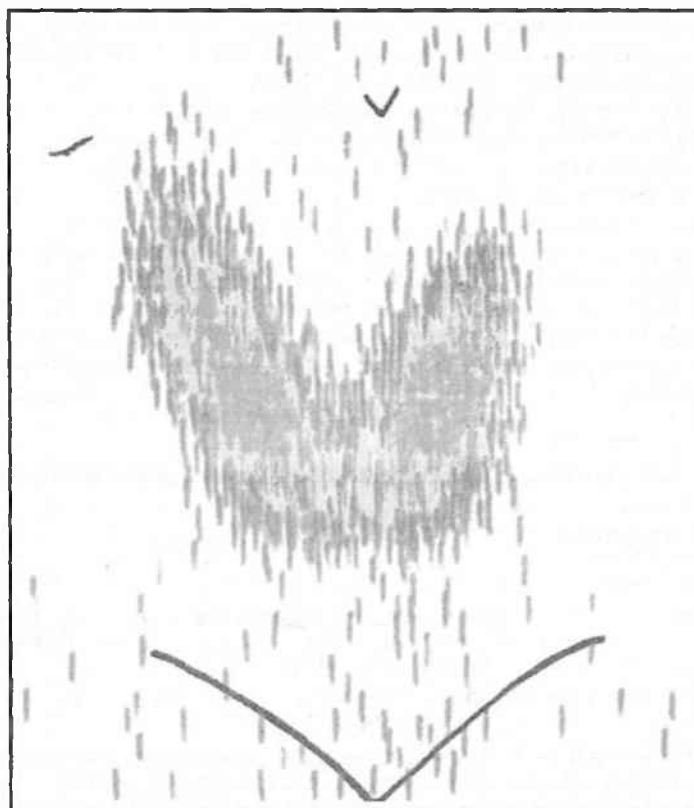


Рис. 6.9. Сцинтиграмма щитовидной железы в норме. Определяется равномерное накопление радиофармпрепарата обеими долями и перешейком.

Таблица 6.3. Верхний предел нормальных значений (97-й перцентиль) объема щитовидной железы у детей в возрасте 6—15 лет, проживающих в йодобеспеченных районах

Возраст, лет	Объем щитовидной железы, мл	
	мальчики	девочки
6	5,4	4,9
7	5,7	6,3
8	6,1	6,7
9	6,8	8,0
10	7,8	9,3
11	9,0	9,8
12	10,4	11,7
13	12,0	13,8
14	13,9	14,9
15	16,0	15,6

Выбор изотопа зависит от многих факторов (табл. 6.4). С одной стороны, ^{99m}Tc -пертехнетат доступен многим радиоизотопным лабораториям. Поскольку сканирование проводится спустя короткое время после введения препарата, исследование производится всего за один визит, кроме того, преимуществом является низкая доза облучения. С другой стороны, с помощью этого изотопа можно исследовать лишь функцию транспорта йода в ткани щитовидной железы, но не его органификацию. Так, некоторые опухоли кажутся функционирующими при применении ^{99m}Tc -пертехнетата, но не при использовании радиоактивного йода. Вследствие легкости диффузии изотопа в железу и обратно излучение из внутрисосудистых источников или слюнных желез может извратить результаты. По этой причине ^{99m}Tc -пертехнетат не используют для выявления субстернальных и внутригрудных метастазов и aberrантной (эктопированной) ткани щитовидной железы.

Таблица 6.4. Показания для сцинтиграфии щитовидной железы

Клиническая картина и данные УЗИ	Цель исследования	Изотоп
Узловой зоб	Определение функциональной активности (горячий, холодный узел, функциональная автономия)	^{99m}Tc -пертехнетат
Образование в средостении	Обнаружение ткани щитовидной железы (загрудинный зоб)	^{123}I
Дифференцированный рак щитовидной железы	Обнаружение накопления йода (остаточная ткань, рецидив, метастазирование)	^{131}I
Врожденный гипотиреоз	Определение этиологии (атиреоз, дистопия, дефект органификации йода)	^{123}I

В течение длительного времени изотопное сканирование являлось основным методом инструментальной диагностики при заболеваниях щитовидной железы. В настоящее время проведение радиоизотопного сканирования (сцинтиграфия) щитовидной железы ограничивается следующими показаниями:

- тиреотоксикоз при наличии узловых образований в щитовидной железе (узловой, многоузловой или смешанный зоб), для дифференциальной диагностики функциональной автономии узловых образований (тиреотоксической аденомы) и диффузного токсического зоба (болезни Грейвса—Базедова);
- узловые образования в щитовидной железе (пальпируемые и/или превышающие в диаметре 1 см) у лиц старше 45 лет для исключения компенсированной (субклинической) автономии щитовидной железы (см. раздел 6.10);
- наличие образования на шее, подозрительного на опухоль щитовидной железы;
- определение загрудинного расположения железы в тех случаях, когда пальпация и УЗИ ее затруднены;
- состояние после экстирпации щитовидной железы по поводу рака для суждения о радикальности проведенной операции.

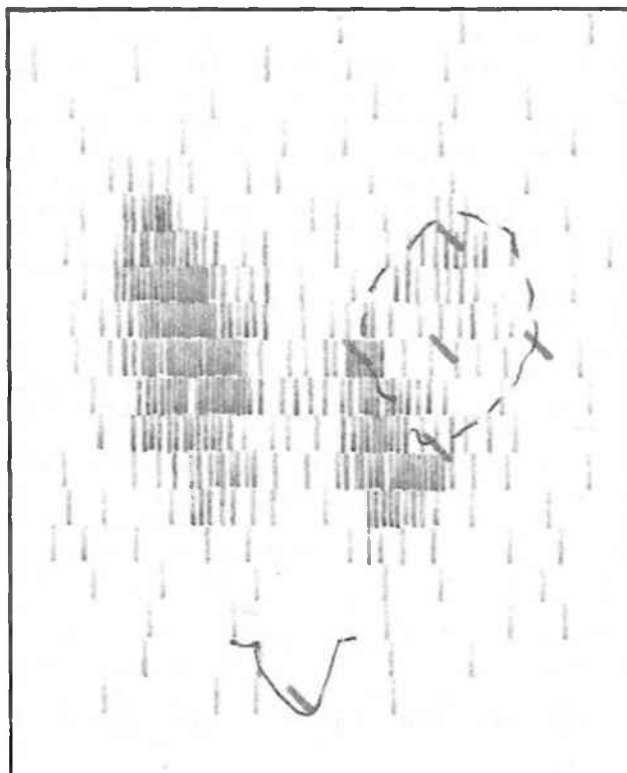


Рис. 6.10. Сцинтиграмма щитовидной железы. Пунктиром обведен участок, соответствующий узловому образованию левой доли, выявленному с помощью пальпации и УЗИ, который не накапливает радиофармпрепарат («холодный» узел).

Следует иметь в виду, что методом изотопного сканирования определяется не наличие узла, а величина накопления изотопа в различных отделах щитовидной железы. «Горячий» или автономно функционирующий узел диагностируется в тех случаях, когда область щитовидной железы, определяемая при пальпации как узел, накапливает больше изотопа, чем нормальная ткань. Накопление изотопа в ткани, окружающей узел, может быть либо сниженным, либо полностью подавленным; при этом визуализируется только гиперфункционирующий узел. «Теплые» узлы имеют такой же уровень накопления изотопа, как и окружающая ткань. Функциональная активность этих узлов может быть нормальной или умеренно повышенной. «Холодные» узлы определяются как дефекты накопления изотопа на сканограмме (рис. 6.10). В функциональном отношении они имеют нормальную или пониженную активность.

Сцинтиграфия щитовидной железы не позволяет сделать заключение о доброкачественности или злокачественности узловых образований. «Холодные» узлы оказываются злокачественными примерно в 10—20 % случаев, «горячие» узлы — в 5—8 % случаев. Таким образом, вне зависимости от результатов сцинтиграфии щитовидной железы при пальпируемых и/или превышающих в диаметре 1 см узловых образованиях показана функциональная биопсия.

В последние годы показания к проведению радиоизотопного сканирования стали расширяться. В областях, эндемичных по дефициту йода, к которым относится большая часть территории России, часто встречается функциональная автономия ткани щитовидной железы (см. раздел 6.10). Наиболее чувствительным методом диагностики этого состояния является сцинтиграфия на фоне приема L-тироксина (супрессионная сцинтиграфия). Подавление тироксином секреции ТТГ приводит к тому, что в этих условиях захват радиофармпрепарата осуществляется преимущественно автономно функционирующими участками. Тироксин назначается, как правило, в дозе 200 мкг на протяжении 10 дней. Если через 10 мин после введения ^{99m}Tc -пертехнетата его захват превысит 3 %, это свидетельствует о функциональной автономии щитовидной железы и высоком риске развития тиреотоксикоза. Очевидно, что проба с тироксином не может проводиться при наличии ИБС. Критическим в отношении развития тиреотоксикоза считается объем автономной области 15 мл (3 см в диаметре).

Пункционная биопсия. Пункционная биопсия (тонкоигольная, аспирационная) щитовидной железы показана при всех пальпируемых узловых образованиях, а также при образованиях, превышающих (по данным УЗИ) в диаметре 1 см. Основное назначение пункционной биопсии — это установление доброкачественной или злокачественной природы пальпируемых узловых образований.

На результативность метода влияет ряд факторов: квалификация врача, производящего пункцию, соблюдение техники приготовления мазков и, что особенно следует подчеркнуть, квалификация цитолога. Как и любой другой метод диагностики, пункционная биопсия имеет естественные ограничения, поэтому в случаях явного несоответствия цитологических данных клиническому диагнозу или получения недостаточного количества материала следует проводить повторную пункцию.

Следует подчеркнуть, что пункционная биопсия не позволяет провести дифференциальный диагноз между фолликулярной аденомой и высокодифференцированным фолликулярным раком, так как в данном случае нужны сведения об инвазии опухоли в сосуды или в капсулу. Также сложно отличить аутоиммунный тиреоидит от лимфомы щитовидной железы. Следовательно, результаты биопсии должны рассматриваться в совокупности с другими клиническими и инструментальными данными.

Рентгенофлюоресцентное сканирование. У больных с новообразованиями щитовидной железы нормальная ткань может замещаться функционально-неактивной опухолью, содержащей малое количество йода. Содержание йода в щитовидной железе (как во всем органе, так и в отдельных его участках) может быть измерено с помощью рентгенофлюоресцентного метода. Сущность метода состоит в облучении органа гамма-квантами с энергией 60 кэВ с последующей идентификацией, регистрацией и оценкой характеристического излучения стабильного йода. Источником облучения являлся либо радиоактивный изотоп америций-241, находящийся в герметичной капсуле, либо рентгеновская трубка. Этот метод является неинвазивным, быстрым, относительно недорогим и не требует введения пациентам радиоактивных изотопов. Уровень наружного облучения при этом очень незначителен. С помощью этого метода можно проводить определение содержания йода в щитовидной железе и получить картину распределения стабильного йода в ткани железы (сканограмму). Известно, что содержание йода в щитовидной железе зависит от величины потребления йода. У жителей Москвы, имеющих пониженное по-

требление йода с пищей, содержание йода в ткани щитовидной железы составляет около 380 мкг/г. В ситуации достаточного обеспечения йодом у жителей США концентрация йода в щитовидной железе достигает 1000 мкг/г. При раке щитовидной железы содержание йода в ткани может быть снижено (до 50—70 мкг/г ткани), что, очевидно, связано с уменьшением синтеза тироглобулина — основного депо йода в щитовидной железе.

Таким образом, метод РФА может использоваться как неинвазивный диагностический тест при дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных новообразований щитовидной железы. Уровень стабильного йода в низкодифференцированных аденомах и карциномах составляет менее 200 мкг/г и повышен до 400 мкг/г и более при пролиферирующем коллоидном зобе.

Для лиц, проживающих в регионе с недостаточным йодным обеспечением, обнаружение узла щитовидной железы с низким содержанием йода может быть характерным для рака или низкодифференцированных типов аденом. Все пациенты с новообразованиями, содержащими низкую концентрацию йода, должны быть тщательно обследованы для исключения (наличия) рака щитовидной железы. В то же время высокий или нормальный уровень йода в узлах щитовидной железы характерен для доброкачественных новообразований.

Дополнительные методы диагностики. КТ- и МРТ-исследования используются относительно редко, в основном при диагностике эндокринной офтальмопатии.

Существует целый ряд косвенных методов, позволяющих на основании тех или иных характерных для нарушений деятельности щитовидной железы изменений в органах и системах косвенно судить о ее функциональном состоянии. Наиболее распространено определение уровня холестерина и основного обмена.

Калоригенный эффект тиреоидных гормонов может быть зарегистрирован при определении основного обмена. Нормальные значения основного обмена составляют от -15% до $+5\%$. При тяжелом гипотиреозе показатели основного обмена снижаются до -40% , повышаясь при диффузном токсическом зобе до $+40\%$. Однако чувствительность данного метода невысока, а повышение уровня основного обмена характерно для многих других заболеваний.

Концентрация ряда ферментов, которые являются маркерами миолиза, а именно креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы, обычно увеличивается при гипотиреозе. Этот признак не позволяет диагностировать собственно гипотиреоз, но является важным для понимания связи с тиреоидной патологией и исключает необходимость поиска другого заболевания. Аналогичная ситуация складывается и с определением уровня холестерина, содержание которого в крови повышается при гипотиреозе и снижается при тиреотоксикозе.

Среди инструментальных методов исследования не потеряла своего значения рентгенография органов шеи (трахеи, пищевода) и загрудинного пространства с контрастированием пищевода барием. Данное исследование показано при подозрении на сужение, смещение пищевода и трахеи или загрудинный зоб.

6.4. Классификация заболеваний щитовидной железы

Основные термины и понятия, используемые в тиреондологии	
Патология	Определение
Зоб	Патологическое увеличение щитовидной железы
Эндемический зоб	Зоб, встречающийся в географических районах с недостаточностью йода в окружающей среде
Спорадический зоб	Зоб, встречающийся вне эндемичных районов
Узловой зоб	1. Собирательное клиническое понятие, объединяющее все очаговые образования щитовидной железы 2. Морфологическое понятие, обозначающее спорадический или эндемический коллоидный пролиферирующий зоб в виде инкапсулированного узла
Многоузловой зоб	Множественные очаговые образования щитовидной железы, не спаянные между собой
Конгломератный узловой зоб	Несколько узлов в щитовидной железе, тесно спаянных между собой и формирующих конгломерат
Псевдоузел при аутоиммунном тиреоидите	Локальная гипертрофия долек щитовидной железы, имитирующая узел
Функциональная автономия узла (ткани) щитовидной железы	Способность узла к автономному (не зависящему от ТТГ) синтезу и секреции тиреоидных гормонов
Аберрантная щитовидная железа	Эктопированная ткань щитовидной железы, располагающаяся по ходу бывшего тиреоглоссального протока (от корня языка до дуги аорты) вследствие нарушения ее эмбриогенеза
Гипотиреоз	Синдром, вызванный длительным недостатком гормонов щитовидной железы в организме или снижением их биологического эффекта на тканевом уровне
Гипертиреоз	Повышение функциональной активности щитовидной железы (патологическое или физиологическое)
Тиреотоксикоз	Синдром, вызванный длительным стойким избытком тиреоидных гормонов
Кретинизм	Крайняя степень задержки умственного и физического развития, связанная с недостатком тиреоидных гормонов во внутриутробном и постнатальном периодах

Классификация заболеваний щитовидной железы до настоящего времени вызывает дискуссии среди специалистов. В отличие от сахарного диабета для заболеваний щитовидной железы не существует международно признанной классификации. Наиболее обоснованной является классификация, в основу которой положено функциональное состояние щитовидной железы (гипертиреоз, гипотиреоз, эутиреоз). Предложенная далее классификация заболеваний щитовидной железы основывается именно на этом принципе. Естественно, что эта классификация не является идеальной. Аутоиммунный тиреоидит, например, в зависимости от стадии течения может проявляться или гипотиреозом, или (редко) гипертиреозом, а также и эутиреоидным состоянием. Для таких форм тиреоидной патологии, как новообразования и тиреоидиты, в предложенной классификации используются патогенетический и морфологический подходы.

Классификация заболеваний щитовидной железы

Синдром тиреотоксикоза

1. Тиреотоксикоз, обусловленный повышенной продукцией гормонов щитовидной железы
 - 1.1. Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса—Базедова)
 - 1.2. Функциональная автономия щитовидной железы
 - 1.2.1. Унифокальная функциональная автономия (в том числе тиреотоксическая аденома)
 - 1.2.2. Мультифокальная функциональная автономия (в том числе многоузловой токсический зоб)
 - 1.2.3. Диссеминированная функциональная автономия
 - 1.3. Йодиндуцированный тиреотоксикоз
 - 1.4. Аутоиммунный тиреоидит в тиреотоксической фазе
 - 1.5. ТТГ-индуцированный тиреотоксикоз
 - 1.5.1. ТТГ-продуцирующая аденома гипофиза
 - 1.5.2. Синдром неадекватной секреции ТТГ (резистентность тиреотрофов к тиреоидным гормонам)
 - 1.6. Трофобластический тиреотоксикоз
 - 1.7. Гестационный транзиторный тиреотоксикоз
2. Тиреотоксикоз, обусловленный повышенной продукцией тиреоидных гормонов вне щитовидной железы
 - 2.1. Struma ovarii
 - 2.2. Метастазы рака щитовидной железы, продуцирующие тиреоидные гормоны
3. Тиреотоксикоз, не связанный с гиперпродукцией гормонов щитовидной железой
 - 3.1. Ятрогенный и искусственный тиреотоксикоз
 - 3.2. Тиреотоксическая фаза подострого тиреоидита де Кервена

Синдром гипотиреоза

1. Первичный гипотиреоз
 - 1.1. Гипотиреоз, обусловленный уменьшением количества функционирующей ткани щитовидной железы
 - 1.1.1. Гипотиреоз, обусловленный нарушением эмбрионального развития ЩЖ (врожденный гипотиреоз)
 - 1.1.2. Послеоперационный гипотиреоз
 - 1.1.3. Гипотиреоз, обусловленный аутоиммунным поражением щитовидной железы (атрофическая форма аутоиммунного тиреоидита)
 - 1.1.4. Пострадиационный гипотиреоз
 - 1.1.5. Гипотиреоз, обусловленный вирусным поражением щитовидной железы
 - 1.1.6. Гипотиреоз на фоне новообразований в щитовидной железе
 - 1.2. Гипотиреоз, обусловленный нарушением синтеза тиреоидных гормонов
 - 1.2.1. Эндемический зоб с гипотиреозом
 - 1.2.2. Спорадический зоб с гипотиреозом (дефекты биосинтеза гормонов на различных биосинтетических уровнях)
 - 1.2.3. Медикаментозный гипотиреоз (прием тиреостатических средств и ряда других препаратов)
 - 1.2.4. Зоб и гипотиреоз, развившиеся в результате употребления пищи, содержащей зобогенные вещества
2. Гипотиреоз центрального генеза
 - 2.1. Гипотиреоз гипофизарного генеза
 - 2.2. Гипотиреоз гипоталамического генеза

Заболевания щитовидной железы, протекающие без нарушения ее функции

1. Эутиреоидный зоб
 - 1.1. Зоб, обусловленный нарушением синтеза тиреоидных гормонов
 - 1.1.1. Эндемический зоб (диффузный, узловой)
 - 1.1.2. Спорадический зоб (диффузный, узловой)
 - 1.1.3. Ятрогенный (медикаментозный) зоб
 - 1.1.4. Зоб, обусловленный зобогенными веществами, содержащимися в пище
2. Тиреоидная неоплазия
 - 2.1. Доброкачественные опухоли
 - 2.1.1. Аденома
 - 2.1.2. Тератома
 - 2.2. Злокачественные опухоли
 - 2.2.1. Папиллярная карцинома
 - 2.2.2. Фолликулярная карцинома
 - 2.2.3. Медуллярная карцинома
 - 2.2.4. Недифференцированная карцинома
 - 2.2.5. Другие злокачественные опухоли (саркома, лимфома, эпидермоидная карцинома и др.)
3. Тиреоидиты
 - 3.1. Острый
 - 3.1.1. Острый гнойный
 - 3.1.2. Острый негнойный
 - 3.2. Подострый (вирусный, де Кервена)
 - 3.3. Хронический
 - 3.3.1. Аутоиммунный
 - 3.3.2. Инвазивный фиброзный
 - 3.3.3. Безболевого и послеродового

6.5. Диффузный токсический зоб

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) — органоспецифическое аутоиммунное заболевание, характеризующееся стойким патологическим повышением продукции тиреоидных гормонов, как правило, диффузно увеличенной щитовидной железой с последующим нарушением функционального состояния различных органов и систем, в первую очередь сердечно-сосудистой системы, ЦНС.

Впервые заболевание было описано в начале и в середине XIX века: в 1825 г. — Каледом Парри, в 1835 г. — Робертом Грейвсом, в 1840 г. — Карлом фон Базедовым. В честь этих ученых в англоязычных странах широко используются термина «болезнь Грейвса», реже «болезнь Парри», в немецкоязычных странах — «болезнь Базедова». В Италии, кроме того, используется термин «болезнь Флаяни», в честь ученого, описавшего в 1802 г. симптомы тиреотоксикоза. В России традиционно используется термин «диффузный токсический зоб», отражающий наиболее частые макроскопические (диффузное увеличение щитовидной железы) и гормональные (тиреотоксикоз) изменения, наблюдающиеся при этом заболевании. Как и в случае использования эпонимов, термин «диффузный токсический зоб» не отражает патогенетической сущности заболевания. Иммуногенный тиреотоксикоз, имеющий место при ДТЗ (болезни Грейвса—Базедова), нередко протекает на фоне предшествующих или сформировавшихся вновь узловых образований щитовидной железы (зоб не всегда диффузный), а также без уве-

личения щитовидной железы, т.е. в отсутствие зоба. Кроме того, тиреотоксикоз в сочетании с диффузным увеличением щитовидной железы может развиваться в рамках функциональной автономии щитовидной железы (см. раздел 6.10), т.е. при заболевании с другими этиологией и патогенезом.

Этиология. Хотя этиологические факторы (наследственная предрасположенность, стрессорные и инфекционные воздействия, инсоляции и т.д.) хорошо известны со времен Т.Кохера, ставшего в 1909 г. лауреатом Нобелевской премии за работы по физиологии, патологии и хирургии щитовидной железы, представления об основных звеньях патогенеза этого заболевания за последние десятилетия значительно изменились. Сформулирована концепция диффузного токсического зоба как аутоиммунного заболевания, предрасположенность к которому ассоциируется с носительством определенных генов гистосовместимости.

Патогенез. ДТЗ является заболеванием с наследственной предрасположенностью, т.е. оно развивается под действием комплекса факторов внешней среды, которые реализуют соответствующую генетическую конституцию. В европейской популяции наиболее часто развитие диффузного токсического зоба связывают с носительством генов главного комплекса гистосовместимости HLA-B8 или -DR3 (слабая ассоциация). Изучается ассоциация с аллелем HLA-DQA1-0501, а также возможные мутации в структуре генов, регулирующих деятельность иммунной системы: гена рецептора интерлейкина, гена рецептора Т-клеток, в частности гена CTLA-4. Эти же гены чаще, чем в среднем в популяции, обнаруживаются у родственников, страдающих диффузным токсическим зобом. Наследственная предрасположенность к этому заболеванию подтверждается и тем, что у 15 % больных с ДТЗ имеются родственники с тем же заболеванием и около 50 % родственников имеют циркулирующие анти тиреоидные антитела. Женщины болеют в 5—10 раз чаще, чем мужчины. ДТЗ часто сочетается с другими аутоиммунными эндокринными заболеваниями (сахарный диабет I типа, аддисонова болезнь и др.) в рамках аутоиммунных полигландулярных синдромов (см. главу 12).

Считается, что основным в генезе аутоиммунных нарушений является дефект Т-лимфоцитов-супрессоров, в норме контролирующих адекватность иммунного ответа. Возможно также, что в основе аутоиммунных нарушений лежит образование вследствие спонтанной мутации «запрещенных» клонов Т-лимфоцитов, направленных против собственной щитовидной железы. Эти лимфоциты действуют на железу либо непосредственно, оказывая цитотоксическое действие, либо опосредованно через В-лимфоциты, продуцирующие антитела. Уникальной особенностью этих антител является их способность оказывать стимулирующее действие на функцию щитовидной железы при связывании тиреоцитов с рецепторами ТТГ. Определяемая различными методами, эта фракция иммуноглобулинов получила разные названия, поэтому было введено обобщающее понятие: «тиреостимулирующие иммуноглобулины» (ТСИ). В активной фазе заболевания ТСИ определяются у 90 % больных с ДТЗ.

Клиническая картина. Основным клиническим проявлением ДТЗ является синдром тиреотоксикоза. Избыток тиреоидных гормонов обуславливает нарушение функционирования большинства органов и систем организма.

Наиболее выраженным клиническим проявлением тиреотоксикоза, в тяжелых случаях определяющим его прогноз, является поражение сердечно-сосудистой системы, в первую очередь синдром миокардиодистрофии («тиреотоксическое» сердце), для которого характерны постоянная синусо-

Клинические проявления тиреотоксикоза	
Сердечно-сосудистая система	Постоянная синусовая тахикардия, экстрасистолия, пароксизмальная, реже постоянная мерцательная аритмия, преимущественно систолическая артериальная гипертензия, миокардиодистрофия, сердечная недостаточность
Катаболический синдром	Похудание, субфебрилитет, потливость, повышенный аппетит, мышечная слабость, остеопения
Центральная нервная система	Повышенная возбудимость, плаксивость, суетливость, симптом Мари (тремор пальцев вытянутых рук), тремор всего тела
Эктодермальные нарушения	Ломкость ногтей, выпадение волос
Система пищеварения	Боли в животе, неустойчивый стул, тиреотоксический гепатоз
Эндокринные нарушения	Дисфункция яичников вплоть до аменореи, фиброзно-кистозная мастопатия, гинекомастия, нарушение толерантности к углеводам, тиреогенная (относительная) надпочечниковая недостаточность (меланодермия, артериальная гипотензия)
Заболевания, сопутствующие ДТЗ	Эндокринная офтальмопатия (50—60 %), претибиальная микседема (1—4 %; отечность, уплотнение и гипертрофия кожи передней поверхности голени), акропатия (периостальная остеопатия стоп и кистей рентгенографически напоминает «мыльную пену»), вальвулопатия (до 30 %)
Тиреотоксический криз	Ургентный клинический синдром, представляющий собой сочетание тяжелого тиреотоксикоза с тиреогенной надпочечниковой недостаточностью



вая тахикардия или постоянная мерцательная аритмия, пароксизмальная мерцательная аритмия, экстрасистолия, высокое пульсовое давление, быстрое, особенно у пожилых людей, развитие недостаточности кровообращения. При типичном варианте определяется преимущественно систолическая артериальная гипертензия.

Как правило, выражен катаболический синдром, проявляющийся прогрессирующим похуданием на фоне нарастающей слабости и повышенного аппетита. Кожа больных горячая, иногда имеется выраженный гипергидроз. Катаболический синдром, кроме того, проявляется снижением минеральной плотности кост-

Рис. 6.11. Внешний вид больного с диффузным токсическим зобом («гневный» взгляд).

ной ткани (остеопенией), в ряде случаев — выраженной миопатией преимущественно проксимальных мышц рук и ног. Частыми жалобами пациентов являются выпадение волос, ломкость ногтей. Астенический синдром при тиреотоксикозе в силу влияния избытка тиреоидных гормонов на ЦНС сопровождается возбудимостью, плаксивостью, эмоциональной лабильностью, хаотичной непродуктивной деятельностью.

В патогенезе глазных симптомов тиреотоксикоза основное значение придается нарушению вегетативной иннервации глаза (рис. 6.11). Глазные симптомы тиреотоксикоза необходимо дифференцировать от проявлений эндокринной офтальмопатии (см. далее).

Глазные симптомы тиреотоксикоза	
Симптом	Проявления
Грефе	Отставание верхнего века от радужки при взгляде вверх
Кохера	Отставание верхнего века от радужки при взгляде вниз
Мебиуса	Потеря способности фиксировать взгляд на близком расстоянии
Жоффруа	Отсутствие наморщивания лба при взгляде вверх
Штельвага	Редкое моргание
Дальримпля	Расширение глазной щели с появлением белой полосы склеры между радужной оболочкой и верхним веком
Розенбаха	Мелкий тремор закрытых глаз

Эндокринная офтальмопатия не является симптомом диффузного токсического зоба, как полагали ранее: экзофтальм был одним из 3 основных симптомов «мерзбургской триады» (наиболее детальное описание ДТЗ, которое было сделано Карлом фон Базедовым в 1840 г.)

Ключевым, но не облигатным симптомом ДТЗ является увеличение щитовидной железы, иногда значительное (рис. 6.12).

При пальпации щитовидная железа, как правило, увеличена за счет обеих долей и перешейка, плотно-эластической консистенции, безболезненная. В ряде случаев над щитовидной железой можно выслушать систолический шум.

Нарушения деятельности системы пищеварения могут проявляться болями в животе, неустойчивым стулом. В тяжелых случаях может развиваться дистрофическое изменение печени (тиреотоксический гепатоз).

Нарушения функции других эндокринных желез проявляются расстройством менструального цикла у



Рис. 6.12. Увеличение размеров шеи при диффузном токсическом зобе.

женщин. При ДТЗ часто встречаются фиброзно-кистозная мастопатия и гинекомастия у мужчин. Независимо от тяжести течения заболевания у ряда пациентов выражены симптомы тиреоидной (относительной) надпочечниковой недостаточности, которую необходимо дифференцировать от истинной. В этом случае к уже перечисленным симптомам добавляются гиперпигментация кожи, открытых частей тела (симптом Еллинека), артериальная гипотензия.

Претибиальная микседема наблюдается у 2—3 % больных с ДТЗ, обычно сочетаясь с офтальмопатией. Возможно, что тиреоидная остеопатия с субпериостальными разрастаниями, наиболее часто выявляемая в метакарпальных костях, так же как и ДТЗ, имеет аутоиммунный генез. В последние годы принято считать, что аутоиммунный генез имеет и встречающаяся в 30 % случаев при ДТЗ вальвулопатия (в частности, пролапс митрального клапана).

Клиническая картина тиреотоксикоза может иметь отклонения от классического варианта. Так, тиреотоксикоз у лиц, проживающих в местности с дефицитом йода, иногда протекает с преимущественным выбросом трийодтиронина, что клинически проявляется приступами тахикардии или мерцательной аритмии при нормальном содержании тироксина в крови (T_3 -тиреотоксикоз). Этот вариант чаще бывает у пожилых лиц, у которых нередко регистрируется своеобразное течение диффузного токсического зоба. У них, как правило, не бывает зоба, железа увеличена незначительно, понижен аппетит, нет типичных изменений кожи и глаз, только у 13 % таких больных наблюдается эмоциональная лабильность, а в 5,2 % была выражена депрессия. В других случаях наблюдались только миопатия или лихорадка либо изолированные кардиальные поражения.

Диффузный токсический зоб может выявляться у новорожденных, у матерей которых в анамнезе или в настоящее время имеется данное заболевание, при этом важно выделить две формы такого состояния. При первой форме ребенок рождается с признаками ДТЗ: малая масса тела, мышечная слабость, тахикардия, лихорадка; эта форма хорошо поддается лечению. В основе развития описанной формы ДТЗ лежит трансплацентарный перенос антител от матери к плоду. При второй форме симптомы диффузного токсического зоба выявляются в 3—6 мес у детей из семей, в которых часто встречается ДТЗ, заболевание имеет крайне тяжелое течение. В 20 % случаев, несмотря на адекватную терапию, регистрируется летальный исход, у выживших нередко отмечается повреждение головного мозга.

Д и а г н о с т и к а. Первым этапом диагностики ДТЗ является подтверждение того факта, что клиническая симптоматика обусловлена синдромом тиреотоксикоза. При диффузном токсическом зобе определяются повышение уровней T_4 и T_3 и снижение содержания ТТГ. После этого необходимо доказать, что у пациента имеется зоб и он является диффузным (другими словами, необходимо доказать наличие всех трех компонентов термина «диффузный токсический зоб»). Самого по себе увеличения щитовидной железы в отдельных случаях может не быть, тем не менее характерное диффузное снижение эхогенности по данным УЗИ будет определяться (рис. 6.13). Помимо определения крайне важного факта диффузного снижения эхогенности ткани железы, с помощью этого метода можно определить объем щитовидной железы. Полученные данные позволяют определить стратегию лечения: значительный объем щитовидной железы, как правило, более 45 см³, является основанием для рекомендации оперативного лечения. Дифференциальная диагностика диффузного токсического зоба и других аутоиммунных заболеваний только на основании результатов ультразвукового исследования невозможна.

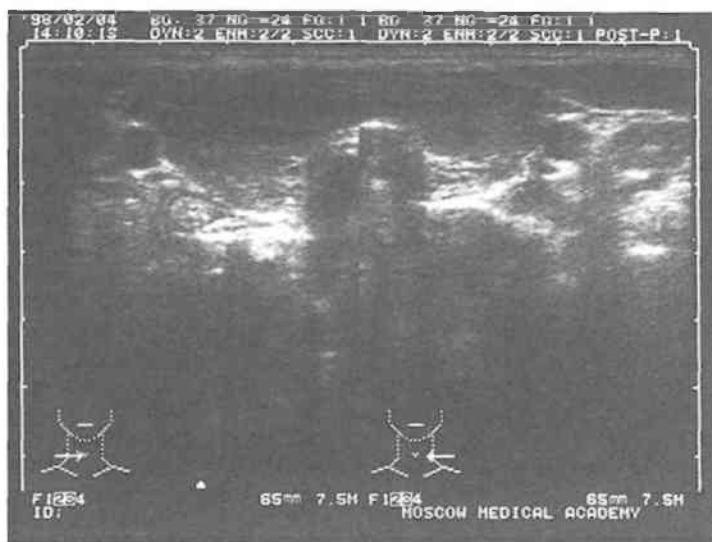


Рис. 6.13. Диффузный токсический зоб (эхограмма щитовидной железы). Определяется диффузное снижение эхогенности диффузно увеличенной щитовидной железы.

Сцинтиграфия щитовидной железы при ДТЗ проводится при подозрении на наличие частично или полностью загрудинного зоба, а также при наличии узловых образований с целью дифференциальной диагностики ДТЗ и функциональной автономии щитовидной железы (см. раздел 6.10).

Д и ф ф е р е н ц и а л ь н а я д и а г н о с т и к а. ДТЗ дифференцируют от других заболеваний, протекающих с синдромом тиреотоксикоза; с увеличением щитовидной железы, но без тиреотоксикоза; от других эндокринных и неэндокринных заболеваний без поражения щитовидной железы, но по тем или иным клиническим признакам имеющим сходство с тиреотоксикозом (например, астеноневротический синдром); и наконец от состояний, сопровождающихся изменениями обмена веществ и связывания тиреоидных гормонов в силу врожденных особенностей метаболизма или приема определенных медикаментов.

К числу заболеваний, сопровождающихся синдромом тиреотоксикоза, относятся (помимо ДТЗ) токсическая аденома и функциональная автономия щитовидной железы, токсический многоузловой зоб, транзиторный гестационный тиреотоксикоз, а также более редкие формы тиреотоксикоза: искусственный тиреотоксикоз, обусловленный приемом тиреоидных гормонов либо с целью симуляции болезни, либо с целью похудения; продукция тиреоидных гормонов эктопированной в яичник щитовидной железой (*struma ovarii*), фолликулярный рак щитовидной железы, а также неиммунный аутосомно-доминантный тиреотоксикоз, обусловленный наследуемой аномалией мембранного G-белка и т.д. Преходящим тиреотоксикозом характеризуется подострый тиреоидит, в ряде случаев — начальная стадия аутоиммунного тиреоидита (хашитоксикоз), а также послеродовой тиреоидит. Все чаще упоминаются особые формы индуцированного йодом тиреотоксикоза («йод-базедов»), связанного с приемом кордарона (амиодарона), другими йодсодержащими фармакологическими и контрастными средствами.

Среди состояний, сопровождающихся повышением уровня общего T_4 без признаков тиреотоксикоза, наиболее известна «семейная дизальбуминемическая гипертироксинемия», при которой аномальный альбумин сыворотки связывает избыточное количество T_4 . Уровень свободного T_4 и ТТГ при этом состоянии остается нормальным.

Высокий уровень T_4 обнаруживается иногда у находящихся в тяжелом состоянии пожилых больных, имеющих выраженную декомпенсацию неэндокринного соматического заболевания. Интерпретировать этот показатель чрезвычайно сложно, поскольку у пожилых больных ДТЗ может протекать атипично и ухудшение состояния может быть спровоцировано смешанной патологией. Возможно, что при тяжелой сопутствующей патологии нарушается 5'-дейодирование и ускоряется расщепление T_3 , при этом искусственно занижается уровень T_3 . Считается, что у трети больных с неясным повышением содержания T_4 во время тяжелой неэндокринной патологии в дальнейшем, после ликвидации неэндокринной патологии, выявляют истинный тиреотоксикоз. В типичных случаях диагностика ДТЗ, как правило, не представляет особых затруднений.

Клинический пример

Больная В., 56 лет, при поступлении предъявляла жалобы на плаксивость, раздражительность, периодические ощущения перебоев в работе сердца, сопровождающиеся чувством удушья, снижение массы тела на 4 кг за последний месяц при повышенном аппетите. Появление первых симптомов заболевания пациентка связывает с психотравмирующей ситуацией в семье за 8 мес до обращения к врачу. Появились раздражительность, беспричинный плач, внезапные ощущения жара и потливости, как при «приливах» (менопауза в 49 лет). Несколько позднее присоединилось нарушение сердечного ритма.

Данные осмотра: состояние удовлетворительное. Рост 169 см, масса тела 62 кг. Кожа смуглая, нормальной влажности, тургор не снижен. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, аритмичные, АД 110/70 мм рт.ст. Патологии со стороны органов желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы нет.

Щитовидная железа при пальпации умеренно увеличена, мягкая, при глотании свободно смещается, узловых образований не определяется. Симптомы Грефе, Кохера, Жюфруа, Штельвага, Еллинека, Дальримпля, Розенбаха, Мебиуса отрицательные, ретробульбарной резистентности и диплопии не отмечается. Симптомы Хвостека и Труссо отрицательные. Молочные железы: узлов нет, галактореи нет. Сухожильные рефлексы оживлены.

Данные лабораторных методов исследования: св. T_3 — 12,1 пмоль/л (3,8—7,7), св. T_4 — 36 пмоль/л (9—28), ТТГ — 0 мМЕ/л. При сцинтиграфии выявлено аномально низкое расположение железы на уровне яремной вырезки, ее диффузное увеличение. Ультразвуковое исследование: эхоструктура диффузно неоднородна, объем 25 мл. ЭКГ: ритм неправильный, мерцание предсердий, ЧСС 80—90 уд/мин, нормальное положение электрической оси сердца.

Клинический диагноз: диффузный токсический зоб II степени (объем щитовидной железы 25 мл), осложненный, в фазе декомпенсации. Дистормональная миокардиодистрофия: мерцательная аритмия, постоянная форма. Был назначен тиамазол в стартовой дозе 40 мг/сут; после достижения эутиреоза и отмены препарата на 1 нед было проведено лечение радиоактивным йодом.

При установлении клинического диагноза диффузного токсического зоба учитываются три основные характеристики заболевания: размер зоба, тяжесть тиреотоксикоза, осложнения и сопутствующие (ассоциированные с ДТЗ) заболевания (эндокринная офтальмопатия, претибиальная микседема, другие эндокринопатии). Размеры зоба определяют в соответствии с приведенными классификациями (см. раздел 6.3.1). Вместе с тем все шире

в практику входит правило указывать непосредственно в диагнозе объем щитовидной железы по данным УЗИ.

К оценке степени тяжести и фазы заболевания имеется несколько подходов. До недавнего времени наиболее часто использовалась следующая классификация степеней тяжести тиреотоксикоза.

Оценка тяжести тиреотоксикоза	
Легкая степень	Частота сердечных сокращений 80—120 уд/мин, нет мерцательной аритмии, резкого похудения, работоспособность снижена незначительно, слабый тремор рук
Средняя степень	Частота сердечных сокращений 100—120 уд/мин, увеличение пульсового давления, нет мерцательной аритмии, похудание до 10 кг, работоспособность снижена
Тяжелая степень	Частота сердечных сокращений более 120 уд/мин, мерцательная аритмия, тиреотоксический психоз, дистрофические изменения паренхиматозных органов, масса тела резко снижена, трудоспособность утрачена

Очевидно, что, пользуясь такими критериями, определить степень тяжести тиреотоксикоза у конкретного пациента достаточно сложно. Например, какова степень тяжести тиреотоксикоза, если ЧСС 100 уд/мин, пациент похудел на 15 кг, а трудоспособность при этом утрачена? Другой вариант классификации хотя и не лишен недостатков, но представляется более конкретным и распространен в зарубежной литературе.

Классификация тиреотоксикоза по степени тяжести	
Субклинический (легкого течения)	Устанавливается преимущественно на основании данных гормонального исследования при стертой клинической картине. При гормональном исследовании определяется сниженный уровень ТТГ при нормальных уровнях тиреоидных гормонов (T_4 и T_3)
Манифестный (средней тяжести)	Имеется развернутая клиническая картина заболевания. При гормональном исследовании определяется сниженный или полностью подавленный уровень ТТГ в сочетании с повышением уровней тиреоидных гормонов (T_4 и T_3)
Осложненный (тяжелого течения)	Осложнения (мерцательная аритмия, сердечная недостаточность, тиреогенная относительная надпочечниковая недостаточность, дистрофические изменения паренхиматозных органов, психоз, резкий дефицит массы тела)

Лечение. Основные методы лечения ДТЗ — использование анти тиреоидных препаратов, хирургическое лечение с предшествующей подготовкой тиреостатиками и терапия радиоактивным йодом. В различных странах удельный вес использования этих методов различен. В Европе доминирует консервативное лечение ДТЗ, так как имеющийся слабый йодный дефицит повышает чувствительность к тиреостатикам. В США, где потребление

йода велико, преобладает лечение радиоактивным йодом. В нашей стране больные в основном получают лечение тиреостатическими препаратами, преимущественно меркаптоимидазолом (мерказолил, тиамазол, карбимазол), реже пропилтиоурацилом (пропицил). Мерказолил и пропилтиоурацил тормозят органификацию йода и конденсацию йодтирозинов, что приводит к блокаде синтеза тиреоидных гормонов (табл. 6.5).

Т а б л и ц а 6.5. Тиреостатики группы тионамидов

Характеристика	Тиамазол	Пропилтиоурацил
Средняя доза, мг	20—40	200—400
Период полувыведения, ч	4—6	1—2
Длительность действия, ч	24 и более	12—24
Перенос через плаценту и содержание в грудном молоке	Низкое	Еще ниже

Как показали исследования последних лет, тиреостатические препараты обладают не только хорошо известной способностью угнетать внутриклеточный тиреоидный гормоногенез, но и влияют на иммунные показатели, в частности на клеточный иммунитет. Пропилтиоурацил также изменяет и периферическую конверсию T_4 в сторону преимущественного образования биологически неактивного реверсивного T_3 . Стратегия лечения ДТЗ антигипертиреозными средствами неодинакова в различных странах. При правильно учтенных показаниях к консервативной тактике полугодовое лечение с использованием высоких стартовых доз тиреостатиков (20—40 мг/сут) с последующим переходом на поддерживающие низкие дозы (5—15 мг/сут) или на режим «блокируй и замещай» (использование относительно высоких доз тиреостатиков совместно с тироксином для достижения состояния эутиреоза) дает у 40—50 % больных длительную ремиссию.

В большинстве случаев начинают лечение тиамазолом с дозы 30—40 мг в день. Препарат имеет свойства накапливаться в щитовидной железе, поэтому суточная кратность приема большого значения не имеет. Как правило, тиамазол сразу дополняют препаратами из группы β -адреноблокаторов (атенолол — 50—100 мг/сут, анаприлин — 80—120 мг/сут), которые купируют тахикардию и вегетативную симптоматику. Помимо кардиотропных эффектов, препараты влияют на активность 5'-дейодиназы и активируют превращение T_4 в биологически инертный реверсивный T_3 . Фенобарбитал и его препараты (корвалол, валокордин) могут уменьшать гипертироксинемию, увеличивая синтез тироксинсвязывающего глобулина.

Примерно через 2—4 нед β -адреноблокаторы начинают медленно отменять. К этому времени состояние пациента постепенно стабилизируется. Эутиреоз (нормализация уровня тиреоидных гормонов) при средней тяжести заболевания на фоне указанной терапии достигается через 3—4 нед. Вначале нормализуется уровень свободного T_4 , а уровень ТТГ при этом еще долго может оставаться сниженным или подавленным. С этого момента дозу тиамазола начинают постепенно уменьшать (по 5 мг в 7—10 дней) до поддерживающей (10 мг). Параллельно пациенту назначается L-тироксин в дозе 50—75 мкг/сут. Назначением L-тироксина достигается поддержание эутиреоидного статуса на фоне тиреостатической терапии, что предупреждает

дает так называемый зобогенный эффект тиамазола. Лечение поддерживающими дозами тиамазола и L-тироксина продолжается 1,5—2 года, после чего препараты отменяют, а пациент находится под наблюдением, поскольку возможно развитие рецидива.

В последнее время показано, что чем выше стартовая доза мерказолила, тем больше вероятность токсических реакций, и все шире внедряется методика использования довольно низких стартовых доз — 15—20 мг/сут, при этом эутиреоз наступает несколько позже (на 5—6-й неделе), но существенно снижается риск токсических реакций. Этот так называемый режим малых доз имеет как сторонников, так и противников.

Самым грозным осложнением в процессе лечения тиамазолом является агранулоцитоз. Обычно с целью раннего выявления тенденции к лейкоцитопении рекомендуют в первые 3 мес лечения контролировать количество лейкоцитов и лейкоцитарную формулу периферической крови 1 раз в 7—10 дней, в последующем — каждые 3—4 нед.

Однако большинство современных исследователей считают эти предосторожности излишними. Известно, что агранулоцитоз может развиваться внезапно и первыми его проявлениями является повышение температуры, боль в горле и/или диспепсические явления. Больные должны быть информированы о возможности такого осложнения. При появлении подобных симптомов необходимо срочно определить уровень лейкоцитов, и при показателе ниже $3 \cdot 10^9$ л следует прервать лечение тиреостатиками и назначить стимуляторы лейкопоэза.

Аллергические реакции на тиамазол чаще подозреваются, чем реально существуют. Больные, настороженно относящиеся к лечению, рассматривают возникающие кожные проявления различного генеза как аллергическую реакцию на тиамазол. В этих случаях помогает проведение кожной пробы с тиамазолом.

Назначение препаратов глюкокортикоидов при диффузном токсическом зобе показано только при развитии тиреогенной надпочечниковой недостаточности, а также при лейкопенических реакциях на тиреостатики.

Основанием для оперативного лечения служат большие размеры зоба, непереносимость тиреостатиков, рецидивы заболевания после тиреостатической терапии, загрудинное расположение зоба, наличие пальпируемого узла в толще железы. Абсолютные противопоказания к операции по поводу ДТЗ в нашей стране достаточно сужены, при показаниях операция выполняется у подготовленных больных, несмотря на наличие сопутствующих заболеваний. Разумеется, речь идет о специализированных хирургических стационарах.

Абсолютным противопоказанием к хирургическому лечению являются инфаркт миокарда (перенесенный менее 2 мес назад), инсульт; сочетание ДТЗ с лимфопролиферативными и онкологическими внетиреоидными заболеваниями. Последнее сочетание в клинической практике встречается настолько редко, что допускается мысль о сниженной частоте раковых заболеваний у больных с ДТЗ. Операция не проводится также в течение месяца после различных перенесенных воспалительных и вирусных заболеваний.

Проводимая операция — субтотальная резекция щитовидной железы. В разных странах объем оставляемой железы различен, что отражает накопленный опыт работы в регионах с различным йодным обеспечением, а также существование ряда проблем с определением размеров и массы культуры щитовидной железы, о чем свидетельствуют многочисленные расхождения между рекомендациями различных хирургов. В целом большинство

специалистов считают целесообразным оставлять около 5 г ткани железы. Предложено много вариантов операций по поводу диффузного токсического зоба. В соответствии с одним из них железа мобилизуется не субфасциально, а субкортикально, отступая на 2—3 мм от листков четвертой фасции шеи; при этом околощитовидные железы и возвратный гортанный нерв остаются вне зоны манипуляций. При резекции сохраняют верхние полюса и иногда полоски железы вдоль заднебоковой поверхности трахеи с подходящими сосудами и прилежащими участками капсулы. Масса такой культи составляет 5—8 г.

В качестве предоперационной подготовки используются тиреостатики либо (при их непереносимости) β -блокаторы. Для ускорения достижения эутиреоидного состояния проводят плазмаферез. Необходимость широко применявшейся ранее предоперационной подготовки йодистым калием (пламмерунг) с целью уменьшения кровоточивости железы в последнее время подвергается сомнению, но в ряде стран хирурги еще пользуются этим методом.

Высокоэффективным и безопасным методом лечения ДТЗ и других заболеваний, сопровождающихся тиреотоксикозом, является терапия радиоактивным йодом ^{131}I . Радиоактивный ^{131}I назначается в суммарной дозе 10—15 мКи. В крупных исследованиях было доказано, что такая терапия не несет осложнений «лучевой нагрузки», в частности не приводит к увеличению частоты развития онкологических заболеваний. Практически вся доза принятого ^{131}I попадает в щитовидную железу и распадается преимущественно с выделением β -частиц, проникающая способность которых составляет 2 мм, т.е. речь идет о локальном облучении и безвредном для самого пациента и его окружающих лечении. Период полураспада ^{131}I составляет всего 8 сут. Практически единственными противопоказаниями для терапии тиреотоксикоза радиоактивным йодом ^{131}I являются беременность и грудное вскармливание. Женщинам репродуктивного возраста перед назначением ^{131}I необходимо проведение теста на беременность. В течение года после лечения женщины должны использовать контрацептивы. Мужчинам, прошедшим терапию радиоактивным ^{131}I , на протяжении 120 дней после окончания лечения также рекомендуется контрацепция. Использование для лечения ДТЗ радиоактивного йода ^{131}I более целесообразно, поскольку, во-первых, этот метод неинвазивный и, следовательно, при его применении не развиваются те осложнения, которые могут возникнуть при оперативном вмешательстве на щитовидной железе, во-вторых, относительно низкая стоимость лечения и практически гарантированное отсутствие в дальнейшем рецидивов тиреотоксикоза при достижении состояния гипотиреоза. Терапия радиоактивным йодом является лечением выбора у пациентов с послеоперационным рецидивом заболевания, когда повторная операция имеет значительный риск таких тяжелых осложнений, как гипопаратиреоз и парез гортани при пересечении возвратного нерва. Кроме того, терапия радиоактивным йодом показана у пожилых пациентов и у больных с тяжелой сопутствующей патологией, при отказе от оперативного лечения. Следует заметить, что в США терапия радиоактивным йодом рассматривается как оптимальный метод лечения больных с ДТЗ старше 25 лет.

Достижение эутиреоидного статуса с помощью препаратов меркаптоимидазола или пропилтиоурацила до начала лечения радиоактивным йодом рекомендуется лишь при больших размерах зоба, тяжелом тиреотоксикозе или сопутствующей выраженной кардиальной патологии, а перед введением ^{131}I лечение прекращается за 5—7 дней.

Особой проблемой является сочетание ДТЗ и беременности, которое долгое время рассматривалось как показание к оперативному лечению либо прерыванию беременности. Естественно, при этом состоянии для лечения не может быть использован радиоактивный йод, проникающий сквозь плаценту и повреждающий щитовидную железу плода.

За последние годы убедительно доказано, что показатели иммунных нарушений у больных с ДТЗ на фоне беременности улучшаются, потребность в тиреостатиках снижается, а применение небольших доз тиамазола или пропилтиоурацила не оказывает неблагоприятного действия на плод.

В настоящее время рекомендуется использовать пропилтиоурацил (пропицил) в минимально эффективных дозах (100—150 мг). Пропилтиоурацил меньше, чем тиамазол, проникает через плаценту. При отсутствии пропилтиоурацила допустимо лечение тиамазолом в малых (не более 10—15 мг/сут) дозах. Лечение ДТЗ во время беременности с использованием схемы «блокируй и замещай», т.е. с назначением на фоне тиреостатиков препаратов L-тироксина противопоказано. Дополнительное назначение L-тироксина приводит к увеличению необходимой для поддержания эутиреоза дозы тиреостатиков, которые в отличие от L-тироксина легко проникают через плаценту. Целью лечения ДТЗ во время беременности является поддержание уровня свободного T_4 на протяжении всей беременности на верхней границе нормальных значений или несколько выше нормы. Это в связи с ограниченной проницаемостью плаценты для тиреоидных гормонов практически мало отразится на плоде. В то же время последний будет защищен от развития зоба и гипотиреоза в результате назначения беременной высоких доз тиреостатиков. Перед назначением беременной тиреостатических препаратов ДТЗ необходимо строго дифференцировать от транзиторного тиреотоксикоза беременных. Последний может развиваться в I триместре беременности в результате стимулирующего воздействия на щитовидную железу высокого уровня хорионического гонадотропина (ХГ). При этом в большинстве случаев отсутствуют какие-либо клинические проявления тиреотоксикоза и изменения структуры щитовидной железы по данным УЗИ. При гормональном исследовании определяются высокий уровень ХГ, умеренно сниженный уровень ТТГ и (значительно реже) небольшое повышение уровней свободного T_4 и T_3 . Кроме того не определяются характерные для ДТЗ высокие титры антител к рецептору ТТГ.

Оперативное лечение ДТЗ в I триместре противопоказано из-за угрозы выкидыша, во II и III возможно по показаниям, однако реальная необходимость в нем возникает редко, поскольку со II триместра беременности из-за стимулирующего влияния нарастающих концентраций эстрогенов на синтез тироксинсвязывающего глобулина тяжесть тиреотоксикоза уменьшается.

Тиреотоксический криз. Тиреотоксический криз — тяжелейшее осложнение неадекватно леченного диффузного токсического зоба — представляет серьезнейшую угрозу для жизни больных.

П а т о г е н е з. Длительное время было принято считать, что тиреотоксический криз является следствием резчайшего увеличения уровня гормонов в крови при оперативном лечении или при лечении радиоактивным йодом у недостаточно подготовленных больных либо в силу присоединения интеркуррентных заболеваний, либо при отсутствии лечения ДТЗ. Вместе с тем в среднем уровень гормонов при тиреотоксическом кризе не отличается от уровня гормонов у больных вне криза. При кризе уменьшается связывание тиреоидных гормонов и увеличивается количество свободных форм T_3 и T_4 . В настоящее время более популярна гипотеза, что в основе тиреотоксического криза лежит увеличение чувствительности к катехоламинам

под влиянием триггерного механизма (инфекция, хирургический стресс, острое заболевание).

Клиническая картина. Несомненным является факт наличия у больных с тиреотоксическим кризом относительной надпочечниковой недостаточности. Клинические проявления тиреотоксического криза заключаются в резчайшем утяжелении симптомов тиреотоксикоза, появлении признаков надпочечниковой и печеночной недостаточности, отека легких.

В начале криза больные возбуждены, мечутся в постели. Характерна «поза лягушки» с резко разведенными бедрами и согнутыми коленями. Нарушения артикуляции, обусловленные резкой мышечной слабостью, проявляются в затруднении произнесения слов, требующих напряжения языка (звуки «р», «л»).

Кожа горячая, влажная на ощупь, нерезко пигментированная или с небольшим желтушным оттенком. Регистрируется синусовая тахикардия около 130 уд/мин. Нередко отмечается мерцательная аритмия. Высокое пульсовое давление вначале с последующим падением давления также типично для тиреотоксического криза.

Лечение. Необходимо проведение ряда неотложных мероприятий. Несмотря на принятую в настоящее время концепцию о ведущей роли избыточного связывания катехоламинов большим количеством сверхактивных рецепторов, лечение ведется по принципам, установившимся в те времена, когда тиреотоксический криз считался «супертиреотоксикозом, осложненным надпочечниковой недостаточностью».

Традиционно рекомендуются следующие препараты: тиреостатики, β -адреноблокаторы, глюкокортикоиды, дезинтоксикационная терапия. На наш взгляд, первым этапом выведения больного из тиреотоксического криза должно стать введение глюкокортикоидов (ориентировочно по 50—100 мг гидрокортизона гемисукцината внутривенно каждые 4 ч). Обязательным в лечении криза является использование тиреостатиков. Предпочтение отдается пропилтиоурацилу (в дозе 1200—1500 мг/день), который не только тормозит биосинтез тиреоидных гормонов, но и препятствует конверсии T_4 в T_3 . При его отсутствии назначают тиамазол в дозе 100—120 мг/день. Пероральное и внутривенное введение большого количества неорганического йода способно блокировать секрецию ранее синтезированных гормонов щитовидной железы. Непрерывно проводится дезинтоксикационная терапия, суммарное количество переливаемой жидкости (0,9 % раствор хлорида натрия, 5 % раствор глюкозы) составляет около 3 л в сутки.

Введение β -адреноблокаторов оправдано с позиций повышенной аффинности β -адренорецепторов, однако описаны случаи отека легких из-за их отрицательного инотропного действия. Рекомендуемые дозы пропранолола (анаприлина): 1—2 мг внутривенно медленно или 40—60 мг перорально каждые 6 ч. В качестве седативных препаратов рекомендуется фенobarбитал, который ускоряет инактивацию T_4 путем его связывания с тироксинсвязывающим глобулином.

Из-за положительного хронотропного действия и угрозы повышения возбудимости миокарда использование сердечных гликозидов в целом не рекомендуется.

Наблюдаемое при тиреотоксическом кризе повышение температуры тела не требует использования жаропонижающих средств. Более того, они противопоказаны либо из-за отрицательного влияния на лимфопоез (амидопирин), либо из-за вытеснения тироксина из комплекса с тироксинсвязывающим белком (аспирин). Дополнительным методом лечения может быть применение плазмафереза.

Эндокринная офтальмопатия. Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) — поражение периорбитальных тканей аутоиммунного генеза, в 95 % случаев сочетающееся с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, клинически проявляющееся дистрофическими изменениями глазодвигательных мышц и других структур глаза.

Эндокринная офтальмопатия — самостоятельное аутоиммунное заболевание, тем не менее в 90 % случаев она сочетается с диффузным токсическим зобом, в 5 % — с аутоиммунным тиреоидитом, в 5–10 % случаев — без клинически определяемой патологии щитовидной железы. В ряде случаев эндокринная офтальмопатия манифестирует позднее ДТЗ. Женщины болют в 5 раз чаще мужчин, в 10 % случаев ЭОП односторонняя.

П а т о г е н е з. Антитела к рецепторам ТТГ имеют несколько функционально и иммунологически различных субпопуляций. Мутантные варианты антител могут вызывать иммунное воспаление ретробульбарной клетчатки, воздействуя на фибробласты, на поверхности которых под влиянием цитокинов презентуются рецепторы к ТТГ. В результате фибробласты синтезируют избыток гликозаминогликанов, что приводит к увеличению объема ретробульбарной клетчатки с развитием экзофтальма и дистрофии глазодвигательных мышц (рис. 6.14). С учетом морфологических изменений в клетчатке выделяют три стадии эндокринной офтальмопатии: 1) клеточная инфильтрация, 2) переход в фиброз, 3) фиброз. Тяжесть эндокринной офтальмопатии не коррелирует с тяжестью сопутствующей тиреопатии.

К л а с с и ф и к а ц и я. Существует несколько классификаций эндокринной офтальмопатии. Отечественные эндокринологи чаще всего выделяют 3 стадии заболевания:

I стадия: припухлость век, ощущение «песка в глазах», слезотечение, отсутствие диплопии.

II стадия: диплопия, ограничение отведения глазных яблок, парез взора вверх.

III стадия: неполное закрытие глазной щели, изъязвление роговицы, стойкая диплопия, атрофия зрительного нерва (рис. 6.15).

За рубежом наиболее часто используется классификация NOSPECS (1997).

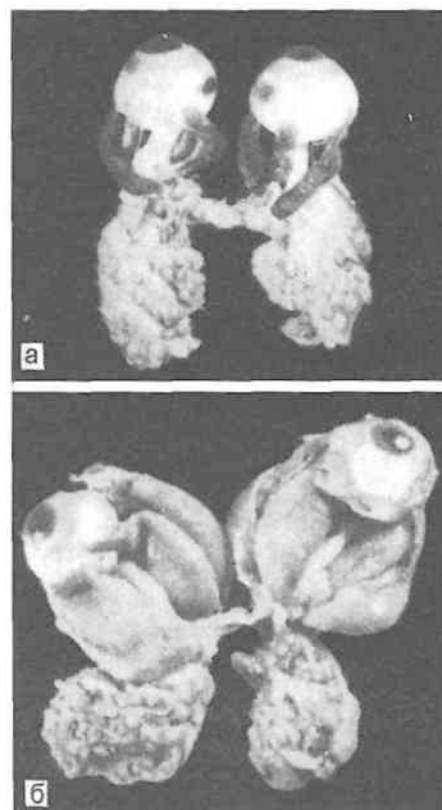


Рис. 6.14. Макропрепараты глазных яблок, глазодвигательных мышц и ретробульбарной клетчатки.

а — нормальная структура мышц орбиты; б — выраженная гипертрофия глазодвигательных мышц при эндокринной офтальмопатии.

Классификация эндокринной офтальмопатии NOSPECS		
Стадия	Клинические проявления	
0 (N)		Отсутствие офтальмопатии
1 (O)		Ретракция верхнего века:
	A	— незначительно выражена
	B	— умеренно выражена
	C	— резко выражена
2 (S)		Изменения мягких тканей глазницы (отек, инъекция конъюнктивы):
	A	— незначительно выражена
	B	— умеренно выражена
	C	— резко выражена
3 (P)		Экзофтальм (выпячивание глазных яблок):
	A	— незначительно выражен (3—4 мм больше нормы)
	B	— умеренно выражен (5—7 мм больше нормы)
	C	— резко выражен (более 8 мм)
4 (E)		Поражение мышц глазницы:
	A	— диплопия без ограничения движения глазных яблок
	B	— ограничение движения глазных яблок
	C	— фиксированное глазное яблоко (одно или оба)
5 (C)		Поражение роговицы:
	A	— сухость
	B	— изъязвление
	C	— помутнение, некроз, перфорация
6 (S)		Поражение зрительного нерва:
	A	— незначительно выражено (острота зрения 1,0—0,3)
	B	— умеренно выражено (острота зрения 0,3—0,1)
	C	— резко выражено (острота зрения менее 0,1)

Клиническая картина. ЭОП начинается постепенно, часто с одной стороны. Появляется чувство давления за глазами, повышенная светочувствительность, ощущение инородного тела, «песка в глазах». Далее симптоматика нарастает согласно описанным степеням тяжести. Отек ретробульбарной клетчатки и экстраокулярных мышц вызывает протрузию глазного яблока, что может приводить к недостаточному смыканию глазных щелей и утрате защитной функции век. Возникают боль, слезотечение, светобоязнь. По мере прогрессирования процесса нарушается венозный отток, что приводит к хемозу и периорбитальному отеку (рис. 6.16). При сдавлении зрительного нерва возникают нечеткость изображения, нарушение восприятия цвета, изменение полей зрения, отек диска зрительного нерва.

Диагностика. Принципиальное, но не абсолютное значение имеет сопутствующая аутоиммунная тиреопатия. В активной фазе офтальмопатии содержание гликозаминогликанов в моче повышено и при снижении активности процесса уменьшается. Таким образом, определение уров-

ния гликозаминогликанов в суточной моче — простой и недорогой метод, позволяющий диагностировать активность офтальмопатии и проводить контроль эффективности лечения.

Важная роль в диагностике принадлежит специальным методам исследования — УЗИ, КТ- и МРТ-исследованию орбит, а также позиционной тонометрии, с помощью которых определяют протяженность ретробульбарного пространства, толщину глазодвигательных мышц и их плотность. Чаще всего обнаруживают патологические изменения в нижней и медиальной прямых мышцах, в том числе и при отсутствии клинически выраженной офтальмопатии. Кроме того, эти методы исследования позволяют исключить другие причины экзофтальма (ретробульбарная опухоль и пр.), компрессию зрительного нерва, достоверно оценить состояние орбит в сомнительных случаях, эффективность терапии в динамике. При помощи УЗИ можно дифференцировать фиброз и отек тканей, что принципиально для определения метода лечения в конкретной стадии развития процесса. Более объективно оценить состояние мягких тканей орбит можно при по-



Рис. 6.15. Тяжелая односторонняя эндокринная офтальмопатия с изъязвлением роговицы.



Рис. 6.16. Эндокринная офтальмопатия. Выраженный экзофтальм и периорбитальная отечность.

мощи МРТ-исследования. При выраженных формах эндокринной офтальмопатии ретробульбарное пространство увеличивается на 50 % и более, прямые глазодвигательные мышцы утолщаются до 7—7,5 мм (норма 4—4,5 мм), для стадии фиброза характерно увеличение плотности мышц.

Лечение. Условиями эффективного лечения эндокринной офтальмопатии являются адекватная компенсация заболевания щитовидной железы и поддержание стойкого эутиреоидного статуса. Сама по себе офтальмопатия не служит противопоказанием ни к оперативному лечению ДТЗ, ни к лечению радиоактивным йодом. Ятрогенный гипотиреоз приводит к прогрессированию офтальмопатии в связи с выпадением ингибирующего действия T_3 на продукцию гликозаминогликанов.

В активной фазе процесса при эндокринной офтальмопатии показаны глюкокортикоиды. Их назначают начиная со II стадии по отечественной классификации. В остальных, более легких случаях ограничиваются ношением светозащитных очков, глазными каплями с дексаметазоном. Назначение глюкокортикоидов в фазе стабилизации процесса неэффективно. Курс лечения составляет не менее 4—6 мес. Обычно стартовая доза преднизолона или эквивалентные дозы других глюкокортикоидов (метипред, дексаметазон) составляют 50—100 мг/сут на протяжении 2 нед, далее дозу снижают вдвое, затем постепенно уменьшают в течение 3 мес до 5 мг (поддерживающая доза), которую принимают еще 2—3 мес. При тяжелой, быстро прогрессирующей офтальмопатии лечение начинают с курса пульс-терапии: 1000—1200 мг в день преднизолона внутривенно на протяжении 3 дней с последующим переходом на описанную схему. В случае резистентной к терапии глюкокортикоидами офтальмопатии в единичных случаях показано назначение циклоспорина А, октреотида.

От ранее применявшегося ретробульбарного введения дексаметазона в настоящее время отказались в связи с более частым развитием вторичной глаукомы, а также образованием рубцов в ткани ретробульбарной области, затрудняющих отток крови и лимфы.

Рентгенотерапевтическое воздействие на глазницу используется после лечения глюкокортикоидами при их недостаточной эффективности. В крайне тяжелых случаях при угрозе потери зрения проводится декомпрессия глазницы. Один из вариантов этой операции включает в себя удаление дна и латеральной стенки глазницы, что позволяет уменьшить экзофтальм на 5—7 мм. Мышечный фиброз иногда приводит к стойкой контрактуре век и двоению, что может быть устранено операциями.

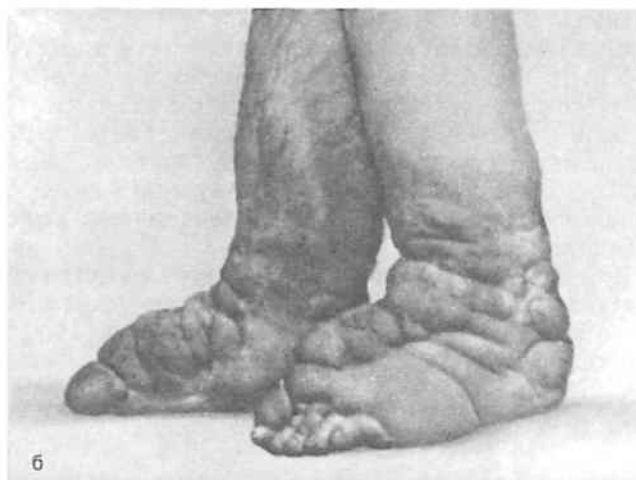
Несмотря на интенсивную разработку алгоритмов лечения эндокринной офтальмопатии, его результаты в настоящее время нельзя признать удовлетворительными: улучшения удается добиться только в 30 % случаев эндокринной офтальмопатии, в 60 % случаев достигается стабилизация процесса, в остальных 10 % случаев, несмотря на проводимые мероприятия, имеет место дальнейшее прогрессирование процесса.

Претибальная микседема. Другим редким (2—3 % случаев) ассоциированным с ДТЗ заболеванием является претибальная микседема (рис. 6.17).

Патогенез поражения клетчатки претибальной области, вероятно, аналогичен патогенезу эндокринной офтальмопатии. Кожа передней поверхности голени становится отечной, уплотненной, пурпурно-красного цвета («апельсиновая корка»), часто сопровождается эритемой и зудом. В лечении, как правило, ограничиваются местным назначением глюкокортикоидов.

Рис. 6.17. Тяжелая претибиальная микседема. Выраженная гипертрофия кожи, подкожной клетчатки, голени, гиперкератоз, бородавчатые разрастания.

а — вид спереди; б — вид сбоку.



6.6. Гипотиреоз

Гипотиреоз — клинический синдром, вызванный длительным, стойким недостатком гормонов щитовидной железы в организме или снижением их биологического эффекта на тканевом уровне. Манифестный первичный гипотиреоз в популяции встречается в 0,2—1 % случаев, субклинический первичный гипотиреоз — в 7—10 % среди женщин и в 2—3 % среди мужчин. За 1 год 5 % случаев субклинического гипотиреоза переходит в манифестный.

Классификация гипотиреоза с учетом патогенеза

- Первичный (тиреогенный)
- Вторичный (гипофизарный)
- Третичный (гипоталамический)
- Тканевый (транспортный, периферический)

Классификация первичного гипотиреоза с учетом степени тяжести

- Латентный (субклинический): повышенный уровень ТТГ при нормальном содержании Т₄
- Манифестный: гиперсекреция ТТГ при сниженном уровне Т₄, клинические проявления:
 - компенсированный
 - декомпенсированный
- Тяжелого течения (осложненный): тяжелые осложнения, такие как кретинизм, сердечная недостаточность, выпот в серозные полости, вторичная аденома гипофиза

Этиология. Причинами врожденного гипотиреоза (см. далее), встречающегося с частотой 1 случай на 5000 новорожденных, являются аплазия и дисплазия щитовидной железы, эндемический зоб, врожденный дефицит ТТГ, синдром периферической резистентности к тиреоидным гормонам (казуистика).

В подавляющем большинстве случаев гипотиреоз является первичным. Наиболее часто первичный гипотиреоз развивается в исходе аутоиммунного тиреоидита, реже после резекции щитовидной железы и терапии радиоактивным ¹³¹I. Значительную редкость представляет первичный гипотиреоз, развившийся в исходе подострого, фиброзирующего и специфических тиреоидитов, а также стойкий гипотиреоз в результате лечения диффузного токсического зоба тиреостатиками. В ряде случаев генез гипотиреоза остается неясным (идиопатический гипотиреоз).

Основной причиной развития поражения большинства органов при гипотиреозе является резкое уменьшение выработки целого ряда клеточных ферментов вследствие дефицита тиреоидных гормонов. Нарушение обмена гликозаминогликанов приводит к инфильтрации слизистых оболочек, кожи и подкожной клетчатки, мышц, миокарда. Нарушение водно-солевого обмена усугубляется действием избытка вазопрессина и недостатком предсердного натрийуретического фактора.

Клиническая картина. Клинические проявления гипотиреоза весьма разнообразны. Следует помнить о том, что необходим тщательный целенаправленный расспрос больных для выявления жалоб, связанных с гипотиреозом, так как обычно жалобы пациентов скудны и неспецифичны, тяжесть их состояния обычно не соответствует субъективным ощущениям. Кроме того, при гипотиреозе поражаются практически все органы и системы, а современная структура медицинской помощи заставляет больных обращаться к специалистам узкого профиля.

Больных беспокоят постепенная прибавка массы тела (значительное ожирение нетипично), сухость, утолщение кожи, изменение ее цвета (наиболее часто употребляются термины «восковой», «персиковый» и «желтушный» цвет кожи), огрубение черт лица, увеличение размеров обуви, нечеткость речи. Периодически, особенно после нагрузок, могут появиться боли в правом подреберье, запор, боли в грудной клетке, одышка при ходьбе. У женщин не-

Причины возникновения гипотиреоза	
Гипотиреоз	Причины возникновения
Первичный (тиреогенный)	Аномалии развития щитовидной железы (дисгенезия и эктопия) Аутоиммунный тиреоидит Резекция щитовидной железы и тиреоидэктомия Подострый тиреоидит Тиреостатическая терапия (препараты радиоактивного и стабильного йода, тиреостатики) Врожденные энзимопатии, сопровождающиеся нарушением биосинтеза тиреоидных гормонов
Вторичный (гипофизарный)	Гипофизарная недостаточность (синдром Шиена—Симмондса, крупные опухоли гипофиза, аденомэктомия, облучение гипофиза) Изолированный дефицит ТТГ Синдромы врожденного пангипопитуитаризма
Третичный (гипоталамический)	Нарушение синтеза и секреции тиролиберина
Периферический	Синдромы тиреоидной резистентности

редко нарушена менструальная функция, при этом спектр нарушений колеблется от полименореи и менометроррагии до аменореи. Больные в завершение всех жалоб признаются, что их интеллект существенно снизился, они с трудом анализируют происходящие события и прогрессивно снижается память (рис. 6.18, 6.19).



Рис. 6.18. Внешний вид больной с гипотиреозом.



Рис. 6.19. Типичные микседематозные черты лица у женщины, изображенной на портрете.

Совершенно очевидно, что именно последнее обстоятельство и не позволяет изложить внятно все возможные изменения в самочувствии. Поэтому очень важно выделять уже при осмотре характерные черты гипотиреоза и прицельно расспрашивать о тех или иных симптомах. Условно можно выделить следующие **синдромы** при гипотиреозе.

- Гипотермически-обменный синдром: ожирение, понижение температуры тела.
- Гипотиреоидная дермопатия: микседематозный отек и периорбитальный отек, одутловатое лицо, большие губы и язык с отпечатками зубов по латеральным краям, желтушность кожных покровов, вызванная гиперкаротинемией, отежные конечности, затруднение носового дыхания (из-за набухания слизистой оболочки носа), нарушение слуха (связано с отеком слуховой трубы и органов среднего уха), охриплый голос (вследствие отека и утолщения голосовых связок), полисерозит.
- Синдром поражения центральной и периферической нервной системы: сонливость, заторможенность, снижение памяти, брадикардия, боли в мышцах, парестезии, снижение сухожильных рефлексов, полиневропатия.
- Синдром поражения сердечно-сосудистой системы: микседематозное сердце (брадикардия, низкий вольтаж, отрицательный зубец T на ЭКГ, недостаточность кровообращения), артериальная гипотензия, полисерозит, нетипичные варианты (с гипертензией, без брадикардии, с тахикардией при недостаточности кровообращения).
- Синдром поражения пищеварительной системы: гепатомегалия, дискинезия желчевыводящих путей, дискинезия толстой кишки, склонность к запору, снижение аппетита, атрофия слизистой оболочки желудка, тошнота, иногда рвота.
- Анемический синдром: нормохромная нормоцитарная, гипохромная железодефицитная, макроцитарная, B_{12} -дефицитная анемия.
- Синдром гиперпролактинемического гипогонадизма. Гиперпродукция тиротропин-рилизинг гормона (ТРГ) гипоталамусом при гипотироксинемии увеличивает выброс аденогипофизом не только ТТГ, но и пролактина. Гиперпролактинемия приводит к нарушению цикличности выделения люлиберина. Клинический синдром гиперпролактинемического гипогонадизма при первичном гипотиреозе (синдром Ван-Вика—Хеннеса—Росса; синдром Ван-Вика—Грамбаха) проявляется олигоопсоменореей или аменореей, галактореей, вторичным поликистозом яичников.

- Синдром эктодермальных нарушений: волосы тусклые, ломкие, выпадают на голове, бровях, конечностях, медленно растут.
- Синдром «пустого» турецкого седла: длительная стимуляция аденогипофиза в связи с низким уровнем тиреоидных гормонов при первичном гипотиреозе приводит к его увеличению за счет тиреотрофов и реже за счет пролактотрофов; возможно образование «вторичной» аденомы гипофиза. Степень увеличения аденогипофиза колеблется от незначительной до выраженной (с наличием хиазмального синдрома). На фоне заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов объем аденогипофиза уменьшается. Вследствие этого развивается синдром «пустого» турецкого седла (см. раздел 5.15).
- Синдром апноэ во сне, развивающийся вследствие микседематозной инфильтрации слизистых оболочек и нарушения хемочувствительности дыхательного центра.

Несмотря на достаточно яркую клиническую картину первичного гипотиреоза, его диагностика бывает затруднена вследствие доминирования симптомов, характерных для поражения какой-либо определенной системы. Наиболее часто ошибочно диагностируются заболевания-«маски» первичного гипотиреоза (схема 6.1).

С х е м а 6.1. «Маски» первичного гипотиреоза



При вторичном гипотиреозе, как правило, имеются симптомы недостаточности других тропных гормонов гипофиза. Особенности течения вторичного гипотиреоза по сравнению с первичным:

1) обменно-гипотермический синдром может протекать без ожирения или даже отмечается истощение;

2) дермопатия выражена нерезко, нет грубой отечности, кожа тоньше, бледнее и морщинистее;

3) не бывает недостаточности кровообращения, гипотиреоидного полисерозита, гепатомегалии, В₁₂-дефицитной анемии.

Наиболее тяжелым, но в настоящее время достаточно редко встречающимся осложнением гипотиреоза является гипотиреоидная (микседематозная) кома. Гипотиреоидная кома, как правило, развивается у пожилых пациентов с длительно не диагностированным гипотиреозом, тяжелыми сопутствующими заболеваниями при отсутствии ухода, чаще в холодных регионах. Провоцируют развитие гипотиреоидной комы охлаждение, лечение барбитуратами, наркоз, нейролептики, интеркуррентные заболевания. В основе патогенеза гипотиреоидной комы лежит угнетение тканевого дыхания и функции коры надпочечников вследствие длительного гипотиреоза, гипоперфузии почек и развития синдрома неадекватной продукции вазопрессина (тиреоидные гормоны и вазопрессин являются антагонистами, при дефиците тиреоидных гормонов имеется относительный избыток вазопрессина). Клинически гипотиреоидная кома проявляется гипотермией (в 15—20 % случаев развивается при нормальной, а при сопутствующих инфекционных заболеваниях при субфебрильной температуре), гиповентиляцией с гиперкапнией, гиперволемией, гипонатриемией, брадикардией, артериальной гипотензией, острой задержкой мочи, динамической кишечной непроходимостью, гипогликемией, сердечной недостаточностью, прогрессирующим торможением ЦНС (ступор, кома). Летальность при микседематозной коме достигает 80 %.

Д и а г н о с т и к а. При гормональном исследовании субклиническому первичному гипотиреозу соответствует высокий уровень ТТГ при нормальном Т₄, манифестному первичному гипотиреозу — гиперсекреция ТТГ и сниженный уровень Т₄. Между уровнем ТТГ и Т₄ имеется логарифмическая зависимость, в связи с чем даже небольшое снижение концентрации свободного Т₄ трансформируется в значительно большее увеличение уровня ТТГ. Таким образом, субклинический гипотиреоз определяется тогда, когда уровень свободного Т₄ формально находится в пределах нормы.

Поскольку первичный гипотиреоз в большинстве случаев развивается как исход аутоиммунного тиреоидита, могут определяться его типичные серологические маркеры (антитела к тиреоглобулину и пероксидазе тиреоцитов). При вторичном гипотиреозе снижены уровни как ТТГ, так и Т₄. Скрининг врожденного гипотиреоза подразумевает исследование плазменного уровня ТТГ не ранее чем на 4—5-й день после рождения (см. далее).

Д и ф ф е р е н ц и а л ь н а я д и а г н о с т и к а. Как правило, проблема заключается в ошибочной трактовке отдельных симптомов гипотиреоза в качестве самостоятельных заболеваний (железодефицитная анемия, дискинезия желчных путей, ожирение). При необходимости проведения дифференциальной диагностики между первичным и вторичным гипотиреозом (уровень ТТГ в норме или снижен) проводят пробу с тиролиберином (ТРГ). Исследуется исходный уровень ТТГ и через 30 мин после внутривенного введения 200 мкг ТРГ. При первичном гипотиреозе после введения ТРГ уровень ТТГ увеличивается до 25 мМЕ/л и более, при вторичном — уровень ТТГ не меняется.

Исследование уровня Т₃ при диагностике гипотиреоза является излишним. В типичной ситуации этот показатель изменяется однонаправленно с

уровнем T_4 , хотя нередко случаи, когда содержание T_3 длительно остается нормальным при уже сниженном уровне T_4 . Последний феномен объясняется компенсаторным повышением активности тканевой 5'-дейодиназы.

Гипотиреоз по результатам гормонального исследования необходимо дифференцировать от синдрома «низкого уровня T_3 ». При тяжелых заболеваниях (почечная, сердечная, печеночная недостаточность, инфаркт миокарда, гиперкортицизм, нервная анорексия) нарушается активность периферической 5'-дейодиназы, что проявляется снижением уровня общего и свободного T_3 при нормальном или несколько повышенном уровне T_4 и нормальном содержании ТТГ.

Вторичный гипотиреоз в рамках гипопитарной недостаточности необходимо дифференцировать от аутоиммунных полиглангулярных синдромов, при которых также имеется недостаточность сразу нескольких гипопитарзависимых эндокринных желез (щитовидная железа, кора надпочечников, гонады). Наиболее часто встречается аутоиммунный полиглангулярный синдром II типа, представленный сочетанием надпочечниковой недостаточности аутоиммунного генеза с аутоиммунным тиреоидитом (синдром Шмидта) и/или сахарным диабетом I типа (синдром Карпентера). Как указывалось, дифференциальная диагностика периферической и центральной (гипопитарной) недостаточности эндокринных желез основывается на определении уровня тропных гормонов гипопитара.

Клинический пример

Мужчина 41 года обратился к терапевту в связи с прогрессирующим пожелтением кожных покровов, слабостью, снижением работоспособности, периодически без видимых причин появлением болей в правом подреберье.

Считает себя больным около 4 лет, когда впервые отметил появление вялости, некоторой желтушности кожных покровов, незначительную пастозность лица. Примерно в то же время у больного появились острые боли в правом подреберье. Госпитализирован с подозрением на желчнокаменную болезнь. Поставлен диагноз: холецистит, дискинезия желчевыводящих путей. После проведенного курса лечения слабость, апатия, желтушность кожных покровов сохранялись. Больной стал отмечать снижение памяти, похолодание рук, ног, одышку, возникающую при физической нагрузке средней интенсивности. Начали выпадать волосы, кожа стала сухой. При обращении к врачу был заподозрен гепатит, который лабораторно подтвержден не был. Слабость, апатия, вялость прогрессировали, а в течение последнего года присоединились метеоризм и запор.

По месту жительства была проведена компьютерная томография головы, грудной клетки и брюшной полости в связи с подозрением на наличие онкологического процесса, при этом обнаружено увеличение гипопитара 1,6×1,5 мм. Было высказано предположение о наличии аденомы гипопитара, и больного доставили в клинику эндокринологии.

Уже при первом взгляде на больного отмечались типичные для первичного гипотиреоза изменения внешности: характерный персиковый цвет кожи при чистых склерах, периорбитальная отечность, амимичность, одутловатость губ.

Удалось выяснить, что на протяжении 3 лет отмечаются длительные тупые головные боли, преимущественно после психоэмоциональной нагрузки без четкой локализации («болит вся голова»), слабость, постоянно повышенная температура тела, снижение работоспособности.

Данные осмотра: рост 175 см, масса тела 70 кг, состояние удовлетворительное. кожные покровы чистые, сухие, особенно на локтях, пальцы утолщены, холодные на ощупь, цвет кожи персиковый. ЧД 16 в минуту, дыхание везикулярное, хрипов нет, перкуторно: границы сердца в пределах нормы, тоны ясные, шумов нет. АД 120/80 мм рт.ст. ЧСС 56 уд./мин, язык влажный, не обложен белым налетом, увеличен в размерах, со следами зубов. Глубокая пальпация живота безболезненна, печень не увеличена, поколачивание по пояснице безболезненно. Стул ре-

гулярный, дизурии нет. Щитовидная железа увеличена (II степень), мягкая, узлов нет.

При лабораторном исследовании было выявлено значительное повышение уровня ТТГ — до 85 мМЕ/л (норма до 5,0 мМЕ/л), низкий уровень T_4 , повышенный титр антител к тиреоглобулину. Кроме того, определялись повышение уровня КФК, гипохромная анемия, гиперхолестеринемия. Показатели общего и прямого билирубина в пределах нормы. На основании проведенных исследований установлен диагноз первичного гипотиреоза, развившегося в исходе аутоиммунного тиреоидита. Увеличение размеров гипофиза по данным КТ-исследования трактовалось как вторичное изменение на фоне длительно декомпенсированного первичного гипотиреоза.

Л е ч е н и е. При всех формах гипотиреоза показана заместительная терапия L-тироксина, который относится к числу наиболее выписываемых препаратов в США. В Европе, где вследствие йодного дефицита имеется высокая распространенность заболеваний щитовидной железы, его выписывают еще чаще.

Лечение начинается с небольшой дозы: у пожилых 12,5 мкг/сут, при наличии сопутствующей сердечной патологии 6,25 мкг/сут. Препарат принимают утром за 30 мин до еды. Затем доза постепенно увеличивается до постоянной поддерживающей: у молодых пациентов в течение 3—4 нед, у пожилых — 2—3 мес, при сопутствующей сердечной патологии — 4—6 мес. Полная поддерживающая доза L-тироксина определяется из расчета 1,6 мкг на 1 кг массы тела (для женщин около 100 мкг/сут, для мужчин около 150 мкг/сут), при тяжелой сопутствующей патологии 0,9 мкг/кг. При значительном ожирении расчет ведется на 1 кг «идеальной массы тела».

Потребность в тироксине у новорожденных (10—15 мкг/кг массы тела) и детей (более 2 мкг/кг массы тела) вследствие повышенного метаболизма тиреоидных гормонов заметно больше. Во время беременности потребность в тироксине в среднем возрастает на 45 %, при этом уровни ТТГ и свободного T_4 необходимо контролировать не реже 1 раза в 2 мес. При сочетании первичного гипотиреоза с надпочечниковой недостаточностью (синдром Шмидта) лечение гипотиреоза тироксином начинается только после или на фоне достижения компенсации последней кортикостероидами.

Нормализация основного контрольного параметра — уровня ТТГ — продолжается не менее нескольких месяцев. Если через 4 мес уровень ТТГ не нормализовался при регулярном приеме полной заместительной дозы L-тироксина, его дозу можно увеличить еще на 25 мкг. После нормализации уровня ТТГ контрольные исследования в первые несколько лет проводятся с интервалом 1 раз в 6 мес, затем 1 раз в год. С возрастом потребность в тиреоидных гормонах снижается.

Принципы лечения вторичного гипотиреоза аналогичны таковым при первичном, но оценка адекватности заместительной терапии основывается на определении уровня не ТТГ, а тироксина (T_4), и лечение начинают с компенсации вторичного гипокортицизма.

До настоящего времени не существует единого мнения о целесообразности назначения заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе (повышение уровня ТТГ до 5—10 мМЕ/л при нормальном уровне T_4). По данным многочисленных исследований, морфологические изменения, характерные для явного гипотиреоза, в том числе и атеросклеротические, а также атерогенная дислипидемия развиваются уже в стадии субклинического гипотиреоза. В связи с этим у пациентов, не имеющих сопутствующей тяжелой органной патологии (в первую очередь кардиальной), заместитель-

ную терапию рекомендуется начинать уже в этой стадии заболевания. Дифференцированный подход необходим к назначению лечения пожилым пациентам, которые составляют большую часть больных с субклиническим гипотиреозом. Здесь необходимо соизмерять целесообразность назначения препаратов L-тироксина и возможный риск декомпенсации сопутствующих заболеваний, в первую очередь ИБС. Целью лечения субклинического гипотиреоза, как и манифестного, является нормализация уровня ТТГ, что, как правило, достигается назначением L-тироксина в дозе около 1 мкг/кг массы тела в сутки (75—100 мкг).

От использования при гипотиреозе препаратов T_3 и комбинированных препаратов T_3 и T_4 (тирсотом, тиреокомб) в настоящее время все больше отказываются. После приема T_3 (лиотиронина) происходит быстрый и значительный подъем уровня T_3 , который нормализуется только через 2—4 ч. Таким образом, пациент, получающий T_3 , несколько часов в день находится в состоянии медикаментозного тиреотоксикоза. Следовательно, риск развития или провоцирования сердечной патологии у него повышен. При приеме комбинированных препаратов имеется аналогичная динамика концентрации T_3 , хотя и с меньшим пиковым уровнем. При назначении принятой на сегодняшний день монотерапии L-тироксином плазменная концентрация T_3 увеличивается постепенно на протяжении нескольких недель, достигая нормального уровня примерно через 8 нед после начала лечения.

Препараты высушенной щитовидной железы скота (тиреоидин) имеют непостоянную активность и в настоящее время для заместительной терапии гипотиреоза и лечения заболеваний щитовидной железы в целом использоваться не должны.

Лечение гипотиреоидной комы подразумевает сочетанное назначение тиреоидных гормонов и глюкокортикоидов. В течение первых суток тироксин вводится внутривенно в дозе 250 мкг каждые 6 ч, после чего переходят на прием обычных заместительных доз препарата. В связи с отсроченностью эффектов тироксина на протяжении первых суток рекомендуется введение трийодтиронина через желудочный зонд (сначала 100 мкг, затем по 25—50 мкг каждые 12 ч). Внутривенное введение препарата противопоказано из-за значительного риска тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. Одновременно с тиреоидными гормонами внутривенно капельно или через желудочный зонд каждые 2—3 ч вводят по 10—15 мг преднизолона или 50—75 мг гидрокортизона, а внутримышечно — 50 мг гидрокортизона 3—4 раза в сутки. Через 2—4 дня в зависимости от динамики клинической симптоматики дозу глюкокортикоидов постепенно уменьшают. Переливание жидкости осуществляют в объеме не более 1 л в сутки. Рекомендуется пассивное согревание (повышение комнатной температуры на 1 °С в час, обертывание одеялами). Поверхностное обогревание грелками противопоказано в связи с ухудшением гемодинамики за счет периферической вазодилатации.

Врожденный гипотиреоз. Врожденный гипотиреоз — одно из наиболее часто встречающихся заболеваний щитовидной железы у детей.

Этиология. В основе лежит полный или частичный дефицит тиреоидных гормонов. Благоприятного умственного развития у детей можно ожидать только при начале заместительной терапии в максимально ранние сроки: оптимально — в первые 30 дней после рождения. В 85—90 % случаев врожденный гипотиреоз является первичным и связан с дефицитом йода или дисгенезией щитовидной железы. При этом чаще всего имеются аплазия, гипоплазия или дистопия щитовидной железы. В 5—10 % случаев первичный врожденный гипотиреоз обусловлен дисгормоногенезом: дефектом рецепторов ТТГ, дефектом транспорта йода, пероксидазной системы или

синтеза тиреоглобулина. Этот вариант врожденного гипотиреоза часто носит аутосомно-рецессивный характер и сопровождается увеличением щитовидной железы. Врожденный гипотиреоз является вторичным или третичным (патология гипофиза и/или гипоталамуса) не более чем в 3—4 % случаев. Чрезвычайно редкой формой врожденного гипотиреоза является синдром периферической резистентности к тиреоидным гормонам, при котором уровни ТТГ и тиреоидных гормонов остаются в пределах нормы. Отдельно рассматривается транзиторный гипотиреоз новорожденных, который может быть связан с приемом беременной тиреостатических препаратов (пропицил, тиамазол) или индуцирован материнскими антителами к щитовидной железе. Чаще всего это состояние развивается у недоношенных и незрелых новорожденных, особенно в областях с большим дефицитом йода (табл. 6.6).

Т а б л и ц а 6.6. Этиология и распространенность основных форм врожденного гипотиреоза

Врожденный гипотиреоз	Причина	Частота	Число случаев, %
I. Первичный	Дисгенезия щитовидной железы: — агенезия (атиреоз) — гипогенезия (гипоплазия)	1:4000	85—90
	Дистопия		
	Дисгормоногенез щитовидной железы: — дефицит (дефект) рецепторов ТТГ — дефект транспорта йодидов — дефект пероксидазной системы — дефект синтеза тиреоглобулина	1:30 000—50 000	5—10
II. Вторичный и третичный	Пангипопитуитаризм Изолированный дефицит синтеза ТТГ	1:100 000	3—4
III. Периферический	Резистентность к тиреоидным гормонам		
IV. Транзиторный	Медикаментозный гипотиреоз Гипотиреоз, индуцированный материнскими антителами к щитовидной железе Идиопатический гипотиреоз		

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. Типичными клиническими признаками врожденного гипотиреоза, наблюдающимися только в 10—15 % случаев в раннем постнатальном периоде, являются:

- перенесенная беременность (более 40 нед);
- большая масса тела при рождении;
- отеочное лицо, губы, веки, полуоткрытый рот с широким «распластанным» языком;
- локализованные отеки в виде плотных «подушечек» в надключичных ямках, тыльных поверхностях кистей, стоп;
- признаки незрелости при доношенной по сроку беременности;
- низкий грубый голос при плаче, крике;

- позднее отхождение мекония;
- позднее отхождение пупочного канатика, плохая эпителизация пупочной ранки;
- затянувшаяся желтуха.

Клиническая симптоматика первичного гипотиреоза на 3—4-м месяце жизни:

- сниженный аппетит, плохая прибавка массы тела;
- метеоризм, запор;
- сухость, бледность, шелушение кожных покровов;
- гипотермия (холодные кисти, стопы);
- ломкие, сухие, тусклые волосы;
- мышечная гипотония.

После 5—6-го месяца жизни нарастает задержка психомоторного и физического развития ребенка. Стоимость скрининга и стоимость лечения ребенка-инвалида в поздно диагностируемых случаях врожденного гипотиреоза соотносится как 1:4.

Д и а г н о с т и к а. При скрининге наибольшее распространение получили исследования уровней ТТГ и T_4 . Кровь забирается путем чрескожной пункции (чаще из пятки) на 4—5-й день после рождения (не раньше!). Более раннее взятие крови (в связи с практикующейся ранней выпиской из родильного дома) недопустимо в связи с частыми ложноположительными результатами исследования. У недоношенных детей оптимальным сроком взятия крови для определения уровня ТТГ являются 7—14-е сутки жизни. Недопустима также неполная пропитка кровью пятен на специальных бланках фильтровальной бумаги (необходимый объем крови — около 6—8 капель).

Результаты исследования уровня ТТГ трактуются следующим образом. Уровень ТТГ менее 20 мМЕ/л расценивается как вариант нормы, при уровне ТТГ выше этого показателя все образцы крови должны быть проверены повторно. Уровень ТТГ выше 50 мМЕ/л позволяет заподозрить гипотиреоз, а уровень более 100 мМЕ/л с высокой степенью вероятности указывает на наличие заболевания. Если при повторном обследовании пациентов с уровнем ТТГ 20—50 мМЕ/л уровень ТТГ превысил 20 мМЕ/л, а уровень общего T_4 оказывается ниже 120 нмоль/л, показано назначение L-тироксина. При уровне ТТГ более 50 мМЕ/л лечение начинают сразу, не дожидаясь перепроверки результатов, и отменяют, если результаты не подтверждаются повторным исследованием. В поликлинике необходимо контрольное исследование обоих показателей через 2 нед и через 1—1,5 мес после начала терапии, что позволит дифференцировать истинный врожденный гипотиреоз от транзиторного. Детям с установленным диагнозом врожденного гипотиреоза в возрасте 1 года проводится уточнение диагноза путем двухнедельной отмены L-тироксина и исследования уровней ТТГ и T_4 . При получении нормальных показателей лечение не возобновляется. Всем детям с врожденным гипотиреозом для установления этиологии заболевания необходимо провести УЗИ, а при необходимости — радиоизотопное исследование с ^{123}I .

Л е ч е н и е. Заместительная терапия L-тироксином ведется в исходной дозе 25—50 мкг/сут (или 8—12 мкг/кг/сут). При пересчете на площадь поверхности тела доза препарата у новорожденных составляет 150—200 мкг/м², у детей старше года 100—150 мкг/м². В настоящее время ведется активная разработка методов пренатальной диагностики врожденного гипотиреоза.

6.7. Тиреоидиты

6.7.1. Острый гнойный тиреоидит

Э т и о л о г и я. Острый гнойный тиреоидит встречается чрезвычайно редко, вызывается стафилококком, стрептококком, пневмококком, кишечной палочкой. Одной из самых частых причин возникновения заболевания являются бактериальные инфекции или же (чаще у ослабленных больных, например, при бронхоэктатической болезни) гематогенное или лимфогенное обсеменение.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. При остром гнойном тиреоидите на передний план выступают более или менее выраженные неприятные ощущения в области шеи, боли и затруднение при глотании. Щитовидная железа в области воспаления или абсцесса увеличена, кожа над ней краснеет, если речь идет о бактериальных инфекциях. При надавливании на щитовидную железу и на окружающие ее лимфатические узлы возникает острая боль. Подключичные и шейные лимфатические узлы увеличены, отмечается отек мягких тканей шеи. Боль распространяется всегда вверх, иногда доходя до уха. Температура при этом в основном выше 38,5 °С. Болезнь длится от 4 нед до 4 мес. При отсутствии антибактериальной терапии могут развиваться гнойный медиастинит, сепсис, абсцесс, флегмона шеи, аспирационная пневмония. К критериям диагноза острого гнойного тиреоидита относятся:

- болевой синдром с локальными признаками воспаления и абсцедирования;
- лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг влево, увеличение СОЭ;
- гипоехогенный при УЗИ, «холодный» при сцинтиграфии участок воспаления (не обязательный критерий);
- В случае флюктуации — гнойное отделяемое при пробной пункции очага воспаления.

Л е ч е н и е. Лечение проводится хирургом и включает антибактериальную терапию и при абсцедировании — обязательное дренирование.

6.7.2. Острый негнойный тиреоидит

Диагноз острого негнойного тиреоидита устанавливается исключительно редко. Жалобы на боль в горле при глотании и повышение температуры будут чаще всего расценены и самим больным, и врачом как ОРВИ или обострение нередко существующего хронического тонзиллита. Проводимое в этих случаях неспецифическое противовоспалительное лечение способствует ликвидации патологического процесса. Заболевание протекает по типу асептического воспаления и чаще всего возникает вследствие травм или небольших кровоизлияний в щитовидную железу. Больных беспокоят болезненность и давление в области щитовидной железы, иногда повышение температуры. Лечение включает назначение анальгетиков и противовоспалительных средств. Прогноз благоприятный: заболевание длится от нескольких часов до нескольких дней, функциональные нарушения никогда не развиваются.

6.7.3. Подострый тиреоидит

Этиология и патогенез. Подострый тиреоидит (тиреоидит де Кервена, гранулематозный тиреоидит) — заболевание вирусной этиологии, поражает в основном людей в возрасте от 30 до 60 лет, причем женщин в 5 раз чаще, чем мужчин. Имеется отчетливая сезонность заболевания (осень — зима). Обычно следует за инфицированием верхних дыхательных путей, гриппом, эпидемическим паротитом, корью. В сыворотке крови больных обнаружены антитела к вирусам гриппа, эпидемического паротита, аденовирусам.

Внедрение вируса в тиреоцит вызывает его разрушение с попаданием фолликулярного содержимого в кровеносное русло (тиреотоксикоз без гиперфункции щитовидной железы). Тканевая реакция на внедрение вируса гистологически проявляется фокальной гранулематозной инфильтрацией гистиоцитами и гигантскими клетками.

Доказана генетическая предрасположенность к развитию заболевания. Лица, у которых обнаружен ген HLA-Bw35, в 30 раз чаще подвержены заражению.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. Подострый тиреоидит развивается через 5—6 нед после перенесенной вирусной инфекции, хотя нередко ранее перенесенная «на ногах» инфекция забывается больным к моменту возникновения подострого тиреоидита.

Типичным для подострого тиреоидита является довольно внезапное появление диффузных болей в области горла (шеи). Шейные движения, глотание и различные раздражения области щитовидной железы весьма неприятны и болезненны. Боль часто иррадирует в челюсть и уши. Характерны переменная интенсивность и переходящая (блуждающая) боль из области одной доли в другую, а также выраженные общие явления: постоянная тахикардия, резкая астенизация, прогрессирующая потеря массы тела. Эти явления интоксикации связаны как с воздействием вирусной инфекции на организм, так и с присоединившимся тиреотоксикозом, обусловленным деструкцией тиреоидных фолликулов. Таким образом, симптоматика и патогенез при подостром тиреоидите обусловлены сочетанием острого инфекционно-воспалительного процесса с тиреотоксикозом.

Нередко выраженная интоксикация заставляет искать тяжелые истощающие и острые инфекционные болезни. Чаще пациенты приходят к эндокринологу с большим опозданием. Повышение температуры встречается у 40 % заболевших, похудание — у 25 %. Пальпируется болезненная, плотная, увеличенная щитовидная железа, болезненность может быть локальной или диффузной в зависимости от степени вовлечения железы в воспалительный процесс. СОЭ часто значительно увеличена. Лейкоцитоза нет или регистрируются умеренный лейкоцитоз и лимфоцитоз. Антитела к ткани щитовидной железы не обнаруживаются, сывороточный уровень тиреоглобулина и тиреоидных гормонов повышен.

В начале заболевания выявляются клинические и биохимические признаки тиреотоксикоза с повышением уровня T_4 при низкой скорости поглощения радиоактивного йода. Именно диссоциация показателей накопления ^{131}I и уровня тиреоидных гормонов, а также несоответствие повышенной СОЭ и нормального содержания лейкоцитов обычно позволяют заподозрить подострый тиреоидит.

В течении подострого тиреоидита различают начальную тиреотоксическую фазу, сменяющуюся в ряде случаев гипотиреоидной, и, наконец, в подавляющем большинстве случаев отмечается нормализация тиреоидного статуса.

Д и а г н о с т и к а. Критериями диагноза подострого тиреоидита являются:

- болевой синдром с локализацией боли на передней поверхности шеи, с иррадиацией в уши, затылок, с повышением температуры тела;
- увеличение СОЭ при умеренном лейкоцитозе;
- сниженное поглощение йода-131 в сочетании с повышением в крови уровня тиреоидных гормонов и тиреоглобулина;
- положительный тест Крайля: уменьшение болезненности в шее, снижение температуры и СОЭ через 24—72 ч после назначения 20—40 мг преднизолона.

Реальная необходимость в проведении тонкоигольной пункционной биопсии крайне редка, а возможное в таком случае ухудшение состояния больного диктует сдержанное отношение к подобной манипуляции при подостром тиреоидите. Характерными находками при гистологическом исследовании биоптата являются гигантские многоядерные клетки.

Л е ч е н и е. Подострый тиреоидит в отсутствие лечения длится до 4—6 мес. При легкой форме заболевания в ряде случаев достаточно регулярно применения противовоспалительных препаратов, например аспирина 0,5 г 4 раза в день строго через 6 ч. Общая продолжительность лечения 3 мес. В большинстве случаев рекомендуются глюкокортикоиды в течение 2—3 нед. Начинают с 30—40 мг преднизолона в течение 1—3 нед с последующим уменьшением дозы на 5 мг в неделю. Состояние больного улучшается через 24—72 ч (тест Крайля), но общая продолжительность лечения составляет те же 3 мес, что и лечение аспирином. Комбинировать нестероидные противовоспалительные средства и преднизолон из-за ulcerогенного действия обоих нет необходимости, преднизолон может быть заменен по усмотрению лечащего врача другим глюкокортикоидным препаратом, в том числе пролонгированными парентеральными формами. Прогноз при подостром тиреоидите, как правило, благоприятный. Первичный гипотиреоз развивается редко при многократных тяжелых рецидивах заболевания.

6.7.4. Аутоиммунный (лимфоцитарный) тиреоидит

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) является одним из наиболее частых заболеваний щитовидной железы. Среди населения различных стран АИТ встречается в 0,1—1,2 % (у детей) — 6—11 % (у женщин старше 60 лет) случаев. В то же время циркулирующие антитиреоидные антитела могут быть обнаружены у 10—15 % практически здоровых лиц, находящихся в эутиреоидном состоянии. Соотношение числа болеющих мужчин и женщин составляет 1:4—1:10.

АИТ является одним из наиболее типичных аутоиммунных заболеваний. Впервые АИТ был описан Н. Hashimoto в 1912 г. Большинство авторов выделяют две основные формы АИТ: гипертрофическую (зоб Хашимото) и атрофическую (первичная микседема), являющиеся причиной развития спонтанного гипотиреоза.

Э т и о л о г и я и п а т о г е н е з. Заболевание развивается на фоне генетически детерминированного дефекта иммунного ответа, приводящего к Т-лимфоцитарной агрессии против собственных тиреоцитов, заканчивающейся их разрушением. Гистологически определяются лимфоцитарная и плазмочитарная инфильтрация, онкоцитарная трансформация тиреоцитов (клетки Гюртле—Ашкенази), разрушение фолликулов.

Классификация аутоиммунного тиреоидита

- Гипертрофическая форма (зоб Хашимото) — 90 %:
 - диффузная
 - диффузно-узловая
 - узловатая
- Атрофическая — 10 %

АИТ имеет тенденцию проявляться в виде семейных форм. Наблюдение за разнояйцевыми близнецами свидетельствует об одновременном возникновении у них АИТ в 3—9 % случаев, а у однояйцевых близнецов — в 30—60 % случаев. Последний факт является доказательством наличия генетического фона для развития АИТ. Кроме того, наблюдается сочетание АИТ в пределах одной семьи с другими аутоиммунными заболеваниями — пернициозной анемией, аутоиммунным первичным гипокортицизмом, хроническим аутоиммунным гепатитом, инсулинзависимым сахарным диабетом, аллергическим альвеолитом, витилиго, гнездной плешивостью, синдромом Шегрена, ревматоидным артритом и др. Описаны случаи, когда один из монозиготных близнецов имел диффузный токсический зоб (ДТЗ), другой — тиреоидит Хашимото. В семьях пациентов с ДТЗ встречается много родственников с тиреоидитом Хашимото. В 50 % случаев у родственников больных обнаруживаются циркулирующие антитела к тиреоцитам.

Генетическая обусловленность возникновения АИТ подтверждается ассоциацией его с антигенами системы HLA. У больных с повышенной частотой обнаруживаются гаплотипы HLA-DR3, -DR5, -B8. Необходимо отметить, что указанные антигены системы HLA являются маркерами целого ряда аутоиммунных заболеваний, поэтому рассматривать их в качестве генов АИТ нельзя, скорее речь может идти о наличии врожденной предрасположенности к аутоиммунным реакциям. АИТ часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями, в том числе эндокринными, в рамках аутоиммунных полигландулярных синдромов (см. главу 12).

В процессе морфологической эволюции аутоиммунного процесса при АИТ функция щитовидной железы претерпевает стадийные изменения с практически обязательным исходом в гипотиреоз. Как указывалось, с АИТ связано 80 % случаев первичного гипотиреоза. Таким образом, среди пациентов с АИТ преобладают больные с субклиническими и манифестными формами гипотиреоза. У некоторой части больных с АИТ в дебюте заболевания возможно наличие тиреотоксикоза, который связывают с процессом деструкции ткани щитовидной железы вследствие аутоагрессии и поступлением в кровь большого количества ранее синтезированных гормонов. Другой возможной причиной транзиторного тиреотоксикоза (хашитоксикоз) может быть наличие антител, стимулирующих продукцию тиреоидных гормонов. Гипотиреоз, обусловленный АИТ, обычно рассматривается как необратимое состояние, однако имеются единичные сообщения о том, что даже при длительно существующем гипотиреозе функция щитовидной железы может спонтанно нормализоваться и даже развиться гипертиреоидное состояние.

АИТ является доброкачественным заболеванием щитовидной железы. Трансформация его в злокачественную патологию (за исключением весьма редкой лимфомы щитовидной железы) маловероятна. Более того, лимфо-

цитарная инфильтрация ткани, прилегающей к участку злокачественной опухоли щитовидной железы, оказывает протективное действие, снижая частоту метастазирования опухоли.

Клиническая картина и диагностика. В большинстве случаев АИТ манифестирует между 30 и 60 годами. Течение заболевания длительное, в фазе эутиреоза бессимптомное. АИТ, как правило, диагностируется в стадии первичного гипотиреоза и лишь в 10 % случаев дебютирует транзиторным (не более 6 мес) хашитоксикозом. Хашитоксикоз (тиреотоксикоз при АИТ) бывает сложно дифференцировать от диффузного токсического зоба (ДТЗ), поскольку и в том, и в другом случае может определяться диффузное увеличение щитовидной железы со снижением ее экзогенности по данным УЗИ. В этом случае может помочь исследование стимулирующих антител к рецептору ТТГ, которые в высоких титрах будут определяться при ДТЗ. Кроме того, длительное, более полугода, течение тиреотоксикоза по данным анамнеза исключает хашитоксикоз и, наиболее вероятно, свидетельствует о ДТЗ. При гипертрофической форме определяется зоб. В случае формирования псевдоузлов возникает необходимость дифференцировать их от истинных узлов (фолликулярная аденома и др.), которые могут развиваться на фоне АИТ. В ряде случаев при АИТ развивается эндокринная офтальмопатия.

АИТ — это клинический диагноз, устанавливаемый на основании результатов инструментального и лабораторного исследований. Ни один из методов, даже самый информативный, сам по себе не позволяет диагностировать АИТ. В целом же чем больше у пациента имеется клинических и лабораторно-инструментальных признаков заболевания, тем более вероятно наличие АИТ.

Кардинальным ультразвуковым признаком аутоиммунных заболеваний щитовидной железы является диффузное снижение экзогенности ткани. Специфичность этого признака составляет 80—85 %, что служит убедительным аргументом в пользу широкого использования УЗИ для диагностики АИТ. Вместе с тем следует подчеркнуть, что УЗИ не позволяет дифференцировать АИТ от ДТЗ, для которого характерны те же эхографические признаки (т.е. диффузное снижение экзогенности). Поэтому в заключении врача, проводящего УЗИ щитовидной железы, не должно быть диагноза, необходима только констатация факта наличия диффузной гипоехогенности ткани, характерной для аутоиммунного заболевания щитовидной железы (рис. 6.20). Специфичными для АИТ не являются и фиброзные изменения в щитовидной железе, выявляемые при УЗИ, которые могут развиваться и при инволютивных изменениях в эндемическом зобе, и при других заболеваниях. Таким образом, установление диагноза АИТ на основании данных одного только УЗИ неправомерно.

При атрофической форме АИТ при УЗИ в области щитовидной железы определяется очень незначительный объем гипоехогенной ткани, что также может быть дифференциально-диагностическим признаком.

У больных с АИТ, как правило, отмечается повышенный уровень антител к тиреоглобулину, микросомальному антигену и лишь редко — повышенный уровень антител к рецептору ТТГ. С целью диагностики АИТ рекомендуется определять одновременно антитела к тиреоглобулину и микросомальной фракции (пероксидазе). Наличие высоких титров антител в крови является серьезным признаком либо наличия, либо высокого риска развития аутоиммунной патологии щитовидной железы. Следует заметить, что умеренное повышение уровня указанных антитиреоидных антител встречается примерно у 20 % здоровых людей и не имеет клинического зна-

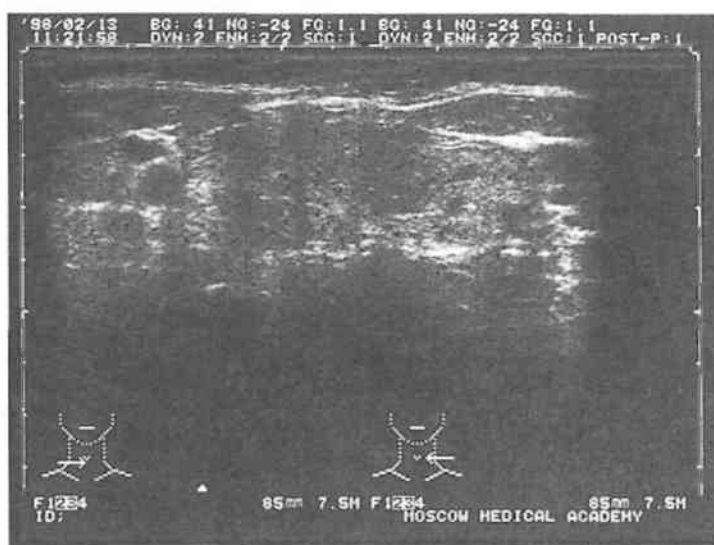


Рис. 6.20. Гипертрофическая форма аутоиммунного тиреоидита (эхограмма щитовидной железы). Железа увеличена за счет перешейка, паренхима смешанной эхогенности с гипоэхогенными участками инфильтрации.

чения. Таким образом, установление диагноза АИТ только на основании обнаружения небольшого повышения уровня антитиреоидных антител также неправомерно.

Пункционная биопсия также может быть использована для дифференциальной диагностики АИТ и заболеваний со сходной клинической симптоматикой. Вместе с тем цитологическая диагностика АИТ требует достаточного количества пункционного материала и высокой квалификации морфолога, проводящего исследование. Наиболее типичным показанием для пункционной биопсии является сочетание АИТ с узловым образованием в щитовидной железе для исключения онкологической патологии. Вместе с тем при типичных данных лабораторных и инструментальных исследований (повышение уровня ТТГ, наличие антитиреоидных антител и т.п.), указывающих на наличие АИТ, в пункционной биопсии щитовидной железы нет необходимости.

Клинический пример

Женщину 38 лет беспокоят частая беспричинная раздражительность, обидчивость, похолодание конечностей, сердцебиения; периодически возникающие (обычно во второй фазе менструального цикла) головные боли, депрессивное состояние, отечность лица, пальцев рук по утрам; рост волос на лице, бедрах, животе.

Считает себя больной с 12 лет, когда впервые на фоне постоянных обострений фарингита появились периодические сердцебиения. Тогда же была проведена тонзиллэктомия. Для купирования сердцебиений принимала валокордин с хорошим эффектом. В 21 год начался избыточный рост пушковых волос на лице (волосы выдергивала). Лечилась у косметолога (электроэпиляция). В 1986 г. (30 лет) беременность, протекавшая с угрозой выкидыша, сочетание минимально выраженного гипертрихоза и угроза выкидыша послужили основанием для назначения акушерами-гинекологами дексаметазона (0,25 мг/сут) на протяжении всей бере-

менности, так как, по-видимому, предполагалось наличие неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников (медицинской документации нет). В январе 1993 г. появились одышка, учащение сердцебиения, чувство сдавления в области сердца. Частный врач поставил диагноз миокардита и назначил по 40 мг анаприлина в день. Во время приема препарата отмечалось улучшение состояния. Летом 1993 г. по поводу вновь появившегося сердцебиения, потливости, раздражительности было проведено УЗИ щитовидной железы: щитовидная железа увеличена, в правой доле узел до 1,2 см неоднородной структуры с гипозоногенным ободком. Данные радиоизотопных исследований: щитовидная железа увеличена, больше за счет перешейки, равномерно снижена контрастность верхнего полюса левой доли.

Данные осмотра: состояние удовлетворительное, кожные покровы чистые, рубец после иссечения левосторонней паховой грыжи и аппендэктомии, гирсутизм I степени (минимально выраженный, гирсутизм по шкале Ферримана—Голлвея). Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧД 18 в мин. Границы сердца в пределах нормы, тоны ясные, шумов нет, АД 130/100 мм рт.ст., ЧСС 80 уд/мин с урежением до 60 уд/мин при задержке дыхания. Язык влажный, не обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень не увеличена, симптомов воспаленного желчного пузыря нет. Стул регулярный, дисурических явлений нет. Поколачивание по пояснице безболезненно.

Щитовидная железа не увеличена, мягкая, эластичная, узлы не пальпируются, глазные симптомы отрицательные.

Клинические анализы мочи, крови, биохимический анализ крови, рентгенография грудной клетки, электрокардиографическое исследование не выявили явной патологии.

Поскольку доминировали жалобы на периодически возникающие сердцебиения, представлялось целесообразным, несмотря на отсутствие повышения АД, исследовать мочевую экскрецию катехоламинов и ванилилминдальной кислоты для исключения редкого варианта феохромоцитомы с нормальным АД.

Результаты лабораторных исследований экскреции катехоламинов с суточной мочой: адреналин 62 нг/мин (норма 7—10 нг/мин); норадреналин 18 нг/мин (норма 15—20 нг/мин); ВМК 0,60 мг/сут (норма 0,5—7,5 мг/сут).

Результаты лабораторных исследований гормонов щитовидной железы: Т₃ св. — 6,51 пмоль/л (3,8—7,7), Т₄ св. — 22 пмоль/л, ТТГ — 7,1 мМЕ/л (0,35—5,5), АТ к ТГ 8,5 отн. ед. (норма 0,85—1,45).

На основании данных проведенных исследований пациентке был установлен диагноз субклинического первичного гипотиреоза, развившегося на фоне аутоиммунного тиреоидита.

Даже субклинический гипотиреоз ведет к компенсаторной активации симпатoadреналовой системы с появлением периодически возникающих приступов сердцебиения, потливости, тремора рук, ощущения страха, т.е. симптомокомплекс, часто обозначаемый как «панические атаки». Нередко этот симптом заставляет врачей искать тиреотоксикоз. При первичном гипотиреозе нередко формируется поликистоз яичников на фоне умеренной гиперпролактинемии.

Л е ч е н и е. В подавляющем большинстве случаев при АИТ проводится консервативное лечение. В тиреотоксической фазе АИТ теоретически следует ограничиваться симптоматическими средствами (β-адреноблокаторы) с последующим (при развитии эутиреоидной фазы) подключением препаратов тироксина. На практике тиреотоксическая фаза АИТ расценивается обычно как ДТЗ и почти всегда проводится лечение тиреостатиками.

Отношение к использованию тиреоидных гормонов в фазе эутиреоза неоднозначно. По нашему мнению, назначение тироксина в указанной ситуации в супрессионной дозе 75—100 мкг/сут является целесообразным. Препараты тиреоидных гормонов не только компенсируют снижение функ-

ции щитовидной железы, но и, предположительно, препятствуют прогрессированию аутоиммунного процесса, уменьшая выработку ТТГ гипофизом. Показано, что избыток ТТГ способствует высвобождению измененного тиреоглобулина в кровь, к которому образуются антитела, поддерживающие дальнейшее прогрессирование АИТ. Целью супрессионной терапии L-тироксином в эутиреоидной фазе АИТ является снижение уровня ТТГ до нижней границы нормы.

Учитывая тот факт, что АИТ является органоспецифическим аутоиммунным заболеванием, при котором отмечается выраженная гиперактивность факторов гуморального иммунитета, проводились попытки лечения иммунодепрессивными средствами и прежде всего глюкокортикоидами. Однако большинство авторов подтвердили неэффективность средних суточных доз глюкокортикоидов (20—30 мг), а длительное применение более высоких доз (40—80 мг) приводило к выраженным побочным реакциям, к тому же после отмены глюкокортикоидов отмечен прогрессирующий рост зоба на фоне АИТ. Все это послужило основанием к тому, что в настоящее время глюкокортикоиды при лечении АИТ не используются. Что касается применения иммунокорригирующих средств для лечения АИТ (левамизол, продигозан, тактивин), то в настоящее время отсутствуют убедительные данные об их эффективности, не существует веских доказательств целесообразности и таких методов лечения АИТ, как плазмаферез, гемосорбция, лазерная терапия. Таким образом, в настоящее время единственным общепризнанным методом является лечение тиреоидными гормонами.

В большинстве ситуаций лечение является консервативным. Показаниями к оперативному лечению больных с гипертрофической формой АИТ являются:

- сочетание АИТ с неопластическими процессами в щитовидной железе;
- большие размеры зоба с объективными признаками сдавления окружающих анатомических структур.

6.7.5. Послеродовой тиреоидит

Послеродовой тиреоидит («молчащий», безболевого) является, наиболее вероятно, аутоиммунным заболеванием, морфологически проявляющимся лимфоцитарной инфильтрацией паренхимы щитовидной железы без образования гигантских клеток, а клинически — сменой фаз транзиторного тиреотоксикоза и гипотиреоза.

Этиология и патогенез. Послеродовой тиреоидит развивается у 3—5 % родивших независимо от уровня обеспеченности йодом и генетической предрасположенности. Ряд авторов объединяют, тогда как другие подразделяют послеродовой и безболевого тиреоидиты, подчеркивая отсутствие связи последнего с беременностью, признавая тем не менее патогенетическое и морфогенетическое единство этих заболеваний. Транзиторный тиреотоксикоз связан не с выработкой тиреоидстимулирующих антител, а с деструкцией части фолликулов при воспалительном процессе. Безболевого тиреоидит ассоциирован с гаплотипами HLA-DR3, послеродовой — с HLA-DR3 и -DR5.

Клиническая картина. Послеродовой тиреоидит манифестирует через 1—3 мес после родов легким транзиторным тиреотоксикозом,

который сменяется гипотиреозом со спонтанной ремиссией через 6—8 мес. Имеются сообщения о связи послеродовой депрессии с тиреоидной дисфункцией.

Щитовидная железа умеренно диффузно увеличена, безболезненна. Переход в стойкий гипотиреоз наблюдается чрезвычайно редко. Функциональные нарушения щитовидной железы не всегда являются клинически выраженными. У пациентов выявляются антитела к тиреоглобулину и/или к микросомальному антигену.

Д и а г н о с т и к а. Критериями диагноза послеродового (безболевого) тиреоидита являются:

- связь заболевания с родами;
- умеренно увеличенная, уплотненная, безболезненная щитовидная железа;
- транзиторный тиреотоксикоз, носящий деструктивный характер, для которого характерно низкое поглощение радиоактивного йода на фоне повышения в крови уровня свободного T_4 и/или T_3 ; отсутствие в крови высокого титра тиреостимулирующих антител в комплексе с указанными критериями отличает транзиторный тиреотоксикоз на фоне послеродового тиреоидита от ДТЗ;
- высокий титр антимикросомальных антител;
- диффузные или мультифокальные гипоэхогенные изменения при УЗИ щитовидной железы;
- лимфоидная инфильтрация при гистологическом и цитологическом исследованиях;
- повышение в крови уровня антимикросомальных антител при беременности (индикатор тиреоидной деструкции) является фактором риска развития послеродового тиреоидита.

Л е ч е н и е. Подобно тиреотоксикозу на фоне подострого тиреоидита, транзиторное увеличение выделения гормонов щитовидной железы при послеродовом тиреоидите не требует назначения тиреостатиков. В гипотиреоидной фазе показано назначение L-тироксина в дозе, нормализующей повышенный уровень ТТГ. В связи с обратимым характером таких изменений лечение назначается на срок не более 6 мес.

6.7.6. Хронический фиброзный инвазивный тиреоидит Риделя

Тиреоидит Риделя — чрезвычайно редкое заболевание щитовидной железы неясной этиологии, характеризующееся замещением ткани щитовидной железы фиброзной тканью с инвазией в окружающие ткани. В настоящее время большинством авторов тиреоидит Риделя исключен из группы тиреоидитов. Фиброзирующий тиреоидит Риделя часто сочетается с медиастиальным и ретроперитонеальным фиброзом и артериитом Такаясу, что позволило ряду авторов рассматривать его в рамках системного фиброзирующего синдрома (синдром Ормонда).

О чрезвычайной редкости тиреоидита Риделя свидетельствует тот факт, что на 200 случаев злокачественных опухолей щитовидной железы приходится один случай заболевания тиреоидитом Риделя. Именно к онкологу чаще всего обращаются больные с тиреоидитом Риделя, поскольку в жалобах доминируют симптомы сдавления. Поставить диагноз можно благодаря пункционной биопсии.

Патоморфологически отмечаются распространенный фиброз с проникновением грубоволокнистой соединительной ткани через капсулу в мышцы шеи, что в тяжелых случаях может имитировать фибросаркому; атрофия паренхимы: фолликулярные элементы образуют отдельные островки в фиброзной ткани. Тиреоциты сохранившихся фолликулов резко уплощены, коллоид практически отсутствует.

Лечение. При тиреоидите Риделя лечение хирургическое. Объем вмешательства спорен. Экстирпация железы технически сложна из-за выраженной инвазии. Но некоторые хирурги настаивают на таком объеме в связи с онкологической настороженностью, другие рекомендуют паллиативное удаление перешейка для ликвидации симптомов сдавления. К числу труднообъяснимых особенностей течения тиреоидита Риделя относится достаточно высокая вероятность ремиссии заболевания после рассечения перешейка и даже после повторных биопсий. При гипотиреозе используют L-тироксин, в послеоперационном периоде иногда рекомендуют глюкокортикоиды.

6.7.7. Хронические специфические тиреоидиты

Хронические специфические тиреоидиты возникают при туберкулезе, лимфогранулематозе, амилоидозе, саркоидозе, сифилисе, актиномикозе, очень редко — при гистиоцитозе X. Диагноз ставится на основании характерных признаков основного заболевания и данных пункционной биопсии. Как правило, лечение основного заболевания ведет к ликвидации специфического тиреоидита. Нередко при наличии гумм, туберкулом и актиномикотических свищей иссекают пораженную долю. При гипотиреозе проводят заместительную терапию.

6.8. Йоддефицитные заболевания

Йоддефицитные заболевания являются одними из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний человека. В целом на Земле в регионах с недостаточностью йода в окружающей среде проживают 1,5 млрд людей, у 600 млн из них имеется увеличение щитовидной железы, а у 40 млн — выраженная умственная отсталость в результате йодной недостаточности. Большая часть территории России относится к регионам с умеренным дефицитом йода.

Наиболее очевидным следствием дефицита йода является эндемический зоб, который считается predisposing фактором для развития многих заболеваний щитовидной железы, в том числе узловых образований. При выраженном дефиците йода увеличивается частота врожденного гипотиреоза, а недостаточность йода является причиной самой распространенной формы умственной отсталости, которую можно предупредить. Средние показатели умственного развития в регионах с выраженным йодным дефицитом на 15–20 % ниже.

В настоящее время, помимо эндемического зоба, можно выделить целый ряд заболеваний, обусловленных йодной недостаточностью. В связи с этим в последние десятилетия широко используется термин «йоддефицитные заболевания», диапазон которых весьма широк, а клинические проявления зависят от периода жизни. Увеличение щитовидной железы (эндемический зоб) является одним из наиболее ранних проявлений йодной недостаточности.

Йоддефицитные заболевания	
Период жизни	Клинические проявления
Плодный период	Спонтанные аборт Мертворождения Врожденные аномалии Повышенная перинатальная смертность Повышенная детская смертность
Период новорожденности	Врожденный зоб Врожденный гипотиреоз Психомоторные нарушения Кретинизм
Детский и подростковый период	Зоб Ювенильный гипотиреоз Нарушение умственных способностей Замедленное физическое развитие
Зрелость	Зоб и его осложнения Гипотиреоз Нарушение умственных способностей

П а т о г е н е з. В условиях дефицита необходимого субстрата (йода) синтез тиреоидных гормонов снижается, что приводит к активации секреции ТТГ. Кроме того, значительно возрастает чувствительность тироцитов к стимулирующему влиянию ТТГ. При стимуляции ТТГ в щитовидной железе происходит компенсаторная интенсификация поглощения йода и других этапов его интратиреоидного метаболизма. Одним из проявлений этой адаптации, стимулированной повышенной секрецией ТТГ, являются преимущественный синтез и секреция T_3 , на синтез которого требуется не 4, а 3 атома йода, при этом он значительно активнее, чем T_4 . Под влиянием ТТГ происходит гипертрофия, а в дальнейшем и гиперплазия тироцитов. В силу несовершенства механизмов компенсаторной гиперплазии отдельные тироциты могут приобретать свойства автономии. Автономия тироцитов от эффектов ТТГ может проявиться как в виде автономной секреции тиреоидных гормонов (функциональная автономия щитовидной железы; см. раздел 6.10), так и в форме возможного бесконтрольного их деления и роста (неоплазии).

Недостаточность йода в организме беременной приводит к нарушению функционирования щитовидной железы плода, недостаточность тиреоидных гормонов в организме которого принципиальным образом сказывается на функционировании и формировании центральной нервной системы. Тиреоидные гормоны проникают через плаценту лишь в ограниченном количестве, и в основном организм плода их получает за счет собственной развивающейся щитовидной железы. Единственным источником йода, необходимого для синтеза тиреоидных гормонов плода, является организм матери. В то же время беременность сопровождается воздействием комплекса специфических для этого состояния факторов, которые в сумме приводят к значительной стимуляции щитовидной железы беременной. Даже умеренный дефицит йода во время беременности приводит к хронической стимуляции щитовидной железы, относительной гипотироксинемии и формированию зоба как у матери, так и у плода. Такими специфическими факторами являются гиперпродукция хорионического гонадотропина (ХГ), который оказывает стимулирующее ТТГ-подобное действие на

щитовидную железу, стимуляция синтеза тироксина связывающего глобулина эстрогенами, что приводит к связыванию дополнительных количеств свободного тироксина, увеличение почечного клиренса йода и изменение метаболизма тиреоидных гормонов матери в связи с активным функционированием фетоплацентарного комплекса. В регионах с умеренным дефицитом йода, к которым относится Россия, объем щитовидной железы у женщин к концу беременности превышает таковой в начале беременности на 30 %, при этом у 20 % всех беременных развивается зоб, который в половине случаев после беременности не подвергается обратному развитию.

Д и а г н о с т и к а. В связи с тем что около 90 % потребляемого с пищей йода экскретируется с мочой, концентрация йода в моче может служить показателем, адекватно отражающим его потребление. Метод определения йода в моче пригоден только для эпидемиологических исследований. Для оценки обеспеченности популяции йодом желательно провести исследование концентрации йода не менее чем у 100 человек (табл. 6.7). Медиана йодурии представляет собой значение экскреции йода у 50-го пациента в выборке из 100 человек, расположенных в порядке возрастания показателя суточной экскреции йода. Наиболее распространен колориметрический метод определения уровня экскреции йода по реакции восстановления четырехвалентного иона церия в трехвалентный при окислении арсенита.

Т а б л и ц а 6.7. Эпидемиологические критерии оценки степени тяжести йоддефицитных заболеваний

Критерий	Группа населения	Степень тяжести йоддефицитных заболеваний		
		легкая	средняя	тяжелая
Число случаев зоба (по данным пальпации), %	Школьники	5—19	20—29,9	> 30
Число случаев зоба (по данным УЗИ), %	Школьники	5—19	20—29,9	> 30
Медиана йодурии, мкг/л	Школьники	50—99	20—49	< 20
Число детей с уровнем ТТГ >5 мМЕ/л, %	Новорожденные	3—19,9	20—39,9	> 40
Медиана уровня тиреоглобулина, нг/мл	Дети, взрослые	10—19,9	20—39,9	> 40

Для удовлетворения потребности в йоде рекомендуются следующие нормы ежедневного потребления (табл. 6.8).

Т а б л и ц а 6.8. Нормы ежедневного потребления йода (ВОЗ, 1996)

Группы населения	Норма ежедневного потребления йода, мкг
Дети грудного возраста (первые 12 мес)	50
Дети младшего возраста (от 2 до 6 лет)	90
Дети школьного возраста (7—12 лет)	120
Взрослые (12 лет и старше)	150
Беременные и кормящие женщины	200

Т а б л и ц а 6.9. Достоинства и недостатки разных методов лечения диффузного нетоксического (эндемического) зоба у взрослых

Препарат	Достоинства	Недостатки
L-тироксин	Высокая эффективность	Рецидив зоба после отмены лечения (синдром отмены) Медикаментозный тиреотоксикоз Необходимость исследования уровня ТТГ для подбора дозы
Йод	Этиопатогенетический характер лечения Относительная дешевизна	Следует избегать у лиц старше 45 лет Риск развития йодиндуцированного тиреотоксикоза Манифестация аутоиммунных тиреопатий у предрасположенных лиц (???)
Комбинация тироксина и йода	Высокая терапевтическая эффективность Меньшая склонность к синдрому отмены Меньшая вероятность побочных реакций Облегченный мониторинг дозы	Относительно высокая стоимость препаратов

Для возмещения недостатка йода в пище используют методы индивидуальной, групповой и массовой йодной профилактики. Массовая йодная профилактика является наиболее эффективным экономичным методом восполнения дефицита йода и достигается путем внесения солей йода (йодид или лучше йодат калия) в наиболее распространенные продукты питания: поваренную соль, хлеб, воду. В 1998 г. в России принят стандарт на йодированную поваренную соль, который предполагает внесение в нее 40 ± 15 мг йода на 1 кг соли в виде йодата калия. Преимуществом йодата является его стабильность при длительном хранении.

Л е ч е н и е. Между профилактикой и лечением диффузного нетоксического (эндемического) зоба не существует принципиальных различий. Таким образом, лечение эндемического зоба подразумевает назначение соответствующих доз препаратов йода (табл. 6.9).

Противопоказаниями к назначению препаратов йода являются:

- тиреотоксикоз любой этиологии;
- узловой зоб с повышенным накоплением радиоактивного изотопа («горячий» узел) или снижение базальной концентрации ТТГ менее 0,5 мМЕ/л.

У детей и подростков наиболее целесообразно лечение эндемического зоба начинать с препаратов йода (калия йодид), которые необходимо принимать на протяжении 6—12 мес. Если на фоне лечения зоб не уменьшился, необходимо добавить L-тироксин в дозе 50—100 мкг. Удобно использовать комбинированные препараты йода с L-тироксином (йодтирокс). У взрослых проводится монотерапия препаратами йода, L-тироксином или комбинированными препаратами. Монотерапия L-тироксином высокоэффективна, но через 3—4 мес после отмены препарата, как правило, развивается рецидив: щитовидная железа достигает прежних размеров. Кроме того, на фоне лечения L-тироксином необходимо определение основного контрольного параметра — уровня ТТГ, который необходимо поддерживать на

нижней границе нормы, что существенно увеличивает стоимость лечения. Монотерапия препаратами йода нецелесообразна у лиц старше 45 лет в связи с увеличением риска развития йодиндуцированного тиреотоксикоза. Если планируется ее назначение таким пациентам, предварительно целесообразно провести скинтиграфию щитовидной железы.

При обсуждении вопросов массовой профилактики эндемического зоба и назначения препаратов йода, как правило, затрагивается вопрос об увеличении на этом фоне частоты развития аутоиммунных тиреопатий. Действительно, у линий животных с предрасположенностью к аутоиммунным тиреопатиям (аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб) назначение очень высоких доз йода ускоряло манифестацию этих заболеваний. Очевидно, что эти данные нельзя экстраполировать на людей, тем более что речь идет о назначении несравнимо меньших доз препаратов йода. В странах, где отсутствует недостаток йода в почве, воде, в структуре тиреоидной патологии действительно доминируют аутоиммунные заболевания.

Наиболее вероятно, что преобладание аутоиммунных тиреопатий в общей структуре заболеваний щитовидной железы в регионах с достаточным обеспечением йодом связано с относительно низкой распространенностью в этих областях йоддефицитных заболеваний щитовидной железы (диффузный нетоксический зоб, узловой эутиреоидный зоб, функциональная автономия щитовидной железы и пр.).

Характер патологии щитовидной железы при избытке и дефиците йода	
Дефицит йода (в России среднее потребление йода составляет 40—80 мкг/сут)	Избыток йода (в США и Японии среднее потребление йода составляет 200—400 мкг/сут)
Высокая частота диффузного и узлового зоба	Низкая частота диффузного и узлового зоба
Доля аутоиммунных тиреопатий относительно невелика	Доля аутоиммунных тиреопатий несколько повышена
Выше частота низкодифференцированных форм рака щитовидной железы	Ниже частота низкодифференцированных форм рака щитовидной железы
Высокое накопление радиоактивного йода (60—80 %)	Низкое накопление радиоактивного йода (10—30 %)

6.9. Узловой эутиреоидный зоб

Узловой эутиреоидный зоб — клиническое понятие, объединяющее все очаговые образования в щитовидной железе, имеющие различные морфологические характеристики, протекающие на фоне эутиреоза.

Морфологическим понятием «узловой зоб» обозначается спорадический или эндемический коллоидный пролиферирующий зоб в виде инкапсулированного узла.

Клиническое понятие «узловой эутиреоидный зоб» объединяет следующие нозологические (морфологические) формы:

- узловой коллоидный зоб;
- фолликулярная аденома;

- гипертрофическая форма аутоиммунного тиреоидита с формированием ложных узлов;
- солитарная киста;
- рак щитовидной железы.

Объединение этих заболеваний с различными патогенезом, подходом к лечению и прогнозом обусловлено следующим:

- в большинстве случаев их единственным и основным признаком является пальпируемое или выявляемое с помощью УЗИ узловое образование в щитовидной железе;
- невозможность достоверной дифференциальной диагностики этих заболеваний физическими методами;
- единый алгоритм диагностического поиска, заключительным этапом которого в большинстве случаев является пункционная биопсия узлового образования щитовидной железы.

При скрининге здорового населения с использованием пальпации щитовидной железы узловой зоб обнаруживается у 3—5 % обследуемых, а при аутопсии ткани щитовидной железы с толщиной среза 2 мм узловые образования соответствующей величины обнаруживаются в 50 % случаев. По некоторым данным, до 1/3 женщин старше 30 лет имеют те или иные очаговые изменения ткани щитовидной железы. Очевидно, что патологическими или, по крайней мере, имеющими клиническое значение являются далеко не любые очаговые изменения. Их большая часть имеет незначительные размеры (2—5 мм), они не пальпируются и являются находкой при УЗИ. Учитывая то, что максимальный размер нормального фолликула щитовидной железы составляет 25—500 мкм, ошибочно будет трактовать образования диаметром 2—3 мм как «узел» и тем более назначать лечение тироксином.

Величина пальпируемых узлов щитовидной железы, как правило, составляет более 10 мм в диаметре. Морфологическая картина и нозологическая диагностика образований меньшего размера, даже с учетом прицельной биопсии, трудны в связи с невозможностью получения достаточного количества материала. Таким образом, клинически значимыми, т.е. требующими активных диагностических и лечебных мероприятий, являются образования в щитовидной железе, которые пальпируются или имеют размеры более 10 мм по данным УЗИ (рис. 6.21).

Окончательной целью обследования пациента с узловым зобом является решение вопрос об оперативном лечении, которое фактически направлено на удаление потенциально малигнизирующегося образования.

Узловой зоб занимает существенное место в структуре эндокринной патологии. При этом диагностический поиск при узловом зобе подразумевает, с одной стороны, использование таких дорогостоящих и требующих высокой квалификации врача, как УЗИ, пункционная биопсия и цитологическое исследование. С другой стороны, злокачественными являются только около 5 % всех узловых образований. Так, в США с населением около 250 млн человек ежегодно диагностируется около 12 тыс. случаев рака щитовидной железы, т.е. поражаются менее 0,004 % населения. Именно поэтому поиск «злокачественного» узла часто сравнивают с поиском иголки в стоге сена.

Узловой коллоидный зоб. Наиболее частым вариантом узлового эутиреоидного зоба является узловой коллоидный зоб. Коллоидный зоб — это неопухолевое заболевание, патогенетически связанное с хроническим дефицитом йода в организме. Коллоидный зоб формируется преимущественно за счет избыточного накопления коллоида в полости фолликулов и может



Рис. 6.21. Узловой зоб (эхограмма щитовидной железы).

быть диффузным, но чаще узловым. На фоне гомогенных масс коллоида располагаются крупные клетки округлой формы, в цитоплазме многих видны секреторные вакуоли различной величины и формы. У преобладающего числа клеток выявляются признаки секреторной функции, когда по их краю отмечаются выпячивания цитоплазмы с капельками коллоида (апокриновый тип секреции). Ядра округлой формы среднего размера, клетки располагаются однослойными пластами и железистыми комплексами, часто с коллоидом в центре.

Фолликулярная аденома. В отличие от коллоидного зоба фолликулярная аденома (15—25 % случаев узлового эутиреоидного зоба) является доброкачественной опухолью из фолликулярного эпителия. Фолликулярная аденома развивается преимущественно из А-клеток щитовидной железы. Среди фолликулярных аденом выделяют трабекулярную (эмбриональную), микрофолликулярную (фетальную), макрофолликулярную (простую). Фолликулярная аденома, развивающаяся преимущественно из В-клеток щитовидной железы, называется опухолью из клеток Гюртле—Ашкенази (эозинофильные клетки Гюртле—Ашкенази крупного, гигантского размера, самой разнообразной формы). Следует подчеркнуть, что цитологическое исследование аспирата не позволяет дифференцировать фолликулярную аденому от высокодифференцированного фолликулярного рака, что определяет необходимость оперативного лечения фолликулярной аденомы.

Киста щитовидной железы. Киста представляет собой полостное, заполненное кистозной жидкостью образование в ткани щитовидной железы. На ее долю приходится 3—5 % узловых образований щитовидной железы. Истинная киста отличается от ложной наличием выстилки из фолликулярного эпителия.

Само по себе выявление кистозного образования при помощи УЗИ трудностей не представляет. Тем не менее УЗИ не позволяет дифференцировать кисту от цистаденомы (аденома с распадом и кистозными изменениями) и цистаденокарциномы (злокачественная опухоль с элементами кистозного

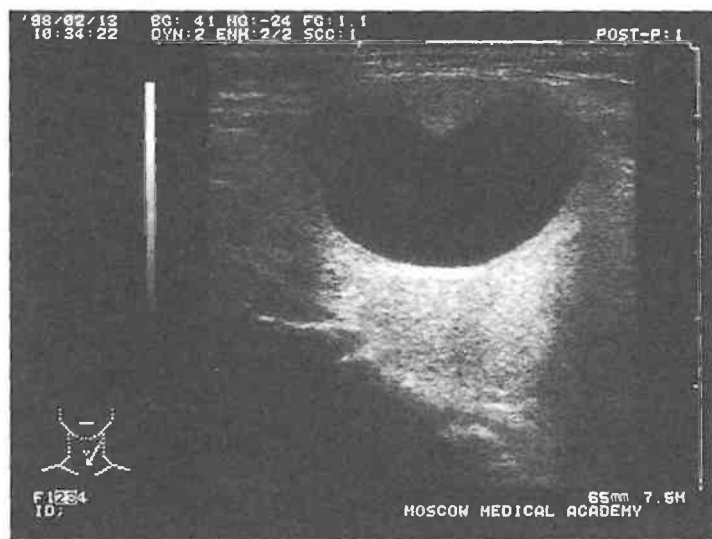


Рис. 6.22. Киста левой доли щитовидной железы (эхограмма). Визуализируется анэхогенное образование, дающее эффект усиления ультразвука.

перерождения), что опять же диктует необходимость проведения функциональной биопсии образования с последующим повторным УЗИ (рис. 6.22).

Псевдоузлы. Гипертрофическая форма аутоиммунного тиреоидита нередко протекает с формированием псевдоузла. Под псевдоузлами (ложные узлы) понимают локальную гипертрофию отдельных долек щитовидной железы, имитирующую узел. С одной стороны, диагностику может затруднить отсутствие каких-либо других признаков аутоиммунного тиреоидита (гипотиреоза, повышенных титров антител). С другой стороны, узловое образование на фоне явного аутоиммунного тиреоидита нельзя трактовать как псевдоузел без дальнейшего обследования, поскольку аутоиммунный тиреоидит может сочетаться с другими заболеваниями щитовидной железы (фолликулярной аденомой, раком).

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а . При узловом эутиреоидном зобе, как правило, пациенты не предъявляют никаких жалоб. При значительных размерах зоба появляются симптомы сдавления. При сборе анамнеза необходимо учитывать такие данные, как проживание в зоне с недостатком йода, наличие заболеваний щитовидной железы у родственников, давность существования и динамика роста зоба. При пальпации необходимо оценить размеры, консистенцию узлового образования, его смещаемость, а также размеры шейных, поднижнечелюстных и надключичных лимфатических узлов. При наличии двух и более из следующих клинических симптомов показано оперативное лечение независимо от результатов дальнейших лабораторных и инструментальных обследований:

- быстрый рост узла;
- очень плотная консистенция узла;
- парез голосовых связок;
- увеличение регионарных лимфатических узлов;
- наличие близких родственников с медуллярным раком щитовидной железы.

Клинические, лабораторные и инструментальные признаки доброкачественных и злокачественных узловых образований щитовидной железы	
Доброкачественная опухоль	Злокачественная опухоль
Наличие в семье аутоиммунных заболеваний щитовидной железы	Возраст до 20 лет и старше 70 лет
Наличие в семье доброкачественного узлового зоба	Мужчины
Наличие симптомов гипотиреоза или тиреотоксикоза	Наличие в семье рака щитовидной железы
Мягкий, гладкий, подвижный узел при пальпации	Наружное рентгеновское облучение в детском и подростковом возрасте
Многоузловой зоб с доминантным «горячим» узлом	Дисфагия, охриплость голоса, плотный, твердый, неровный и неподвижный при пальпации узел
«Горячий» узел	Шейная лимфоаденопатия
	«Холодный» узел

Д и а г н о с т и к а. УЗИ щитовидной железы позволяет верифицировать субъективные данные пальпации и подтвердить или отвергнуть наличие зоба. При проведении УЗИ необходимо ответить на следующие вопросы:

- соответствует ли пальпируемому узлу очаговое органическое изменение в ткани щитовидной железы;
- имеется ли у пациента единичный (солитарный) узел или несколько узлов;
- каковы размеры и структура узла;
- имеется ли увеличение объема и диффузные изменения в ткани щитовидной железы.

Еще раз следует подчеркнуть, что УЗИ не позволяет дифференцировать доброкачественные от злокачественных образований и устанавливать нозологический диагноз.

Наряду с УЗИ важным диагностическим методом узлового зоба является радиоизотопное сканирование. По характеру накопления изотопа выделяют «горячие», «теплые» и «холодные» типы узлов. «Горячий», или автономный, узел диагностируется в тех случаях, когда в области, соответствующей узлу, накапливается больше изотопа, чем окружающая ткань. «Теплые» узлы имеют такой же уровень накопления, как и окружающая ткань. Как указывалось, менее 10 % всех узлов, автономных («горячих») в функциональном отношении, являются злокачественными. Для «холодных» узлов этот показатель несколько больше. Тем не менее скинтиграфическая характеристика узла не позволяет сделать заключения о его морфологической структуре. Таким образом, в плане дифференциальной диагностики узлового зоба возможности скинтиграфии ограничены, тем не менее этот метод незаменим в диагностике функциональной автономии щитовидной железы. В местности с дефицитом йода проведение скинтиграфии щитовидной железы показано всем пациентам с узловым зобом в возрасте старше 45 лет.

Определенное значение, помимо УЗИ и сцинтиграфии, имеет рентгенофлюоресцентный анализ.

Лабораторные исследования также входят в обязательный диагностический алгоритм при узловом зобе. Определение пониженной или повышенной функции щитовидной железы снижает риск существования в ней злокачественного процесса. Обнаружение высоких титров антител к ткани щитовидной железы позволяет предположить аутоиммунный тиреоидит. Исследование уровня кальцитонина входит в диагностический алгоритм при медулярном раке щитовидной железы.

Основным и обязательным методом диагностики пальпируемых узловых образований щитовидной железы и/или превышающих 10 мм в диаметре является тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия. На результативность метода пункционной биопсии влияют следующие факторы: квалификация врача, производящего пункцию, соблюдение правильной техники изготовления мазков, количество полученного материала, квалификация цитолога.

Сама по себе пункционная биопсия имеет принципиальное значение в лечении полостных образований щитовидной железы. После аспирации жидкости при наличии кистаденомы остается узловое образование, четко определяемое при УЗИ; при наличии кисты образование после аспирации жидкости определяться не будет.

Л е ч е н и е. Оперативное лечение показано всем пациентам с морфологически подтвержденным диагнозом фолликулярной аденомы, а также при коллоидном пролиферирующем узлом зобе, имеющем прогрессирующий рост и/или диаметр 3 см и более. При наличии кисты щитовидной железы показаниями к оперативному лечению являются ее большие размеры (более 3 см), наличие плотной капсулы, стабильное накопление жидкости после двух-, трехкратной аспирации и попытки добиться склерозирования кисты введением абсолютного алкоголя. В клинической практике сам пациент иногда может настаивать на оперативном лечении, отказываясь от консервативной терапии, например, из-за онкологической настороженности.

Основной целью консервативной терапии пациентов с узловым коллоидным зобом небольшого размера (до 3 см) является предотвращение дальнейшего роста узла, а в ряде случаев — уменьшение его размеров.

Назначение L-тироксина позволяет уменьшить или полностью блокировать секрецию ТТГ и тем самым дает антипролиферативный эффект, тормозя гипертрофию и гиперплазию тиреоцитов. При коллоидном зобе, а также в регионах с дефицитом йода при отсутствии данных о наличии автономии щитовидной железы к лечению целесообразно добавить йодид калия в дозе 200—300 мкг в день. Терапия L-тироксином является супрессивной, поскольку ее целью является подавление уровня ТТГ до 0,1—0,5 мМЕ/л. Как правило, этот эффект достигается назначением 75—100 мкг препарата в сутки. Лечение продолжается в течение 6—12 мес, а размеры узла оцениваются пальпаторно и с помощью УЗИ.

Показанием к продолжению консервативного лечения является отсутствие роста узла, под которым следует понимать увеличение его диаметра на 5 мм от исходного за 6 мес. Если на фоне лечения отмечается рост узла, то дальнейший прием препаратов прекращается, проводится повторная пункционная биопсия и решается вопрос о хирургическом лечении, о его объеме.

Назначение супрессионной терапии у пожилых пациентов следует ограничить, а при необходимости назначать L-тироксин, начиная с минимальной дозы (12,5 мкг), постепенно увеличивая ее до необходимой.

Лечение кисты щитовидной железы заключается в повторных пункциях и аспирации жидкости с одномоментным склерозированием полости кисты 96 % этанолом.

При морфологической верификации псевдоузла на фоне аутоиммунного тиреоидита оперативное лечение не показано, тем не менее за пациентом продолжается наблюдение согласно описанным принципам.

6.10. Функциональная автономия щитовидной железы и тиреотоксическая аденома

Функциональная автономия (ФА) щитовидной железы — независимый от влияния тиреотропного гормона гипофиза захват йода и продукция тироксина тироцитами. Узловой или многоузловой токсический зоб представляют собой соответственно солитарное или мультифокальное доброкачественное образование щитовидной железы, автономно продуцирующее избыток тиреоидных гормонов.

Классификация функциональной автономии щитовидной железы

- Унифокальная ФА (в том числе тиреотоксическая аденома)
- Мультифокальная ФА (в том числе многоузловой токсический зоб)
- Диссеминированная ФА (диффузное распределение автономно функционирующих тироцитов в виде мелкоузловых ареалов)

По отсутствию или наличию тиреотоксикоза функциональная автономия подразделяется на компенсированную и декомпенсированную.

П а т о г е н е з. В результате длительного дефицита йода (см. раздел 6.8) происходит нарушение адаптации тироцитов, проявляющееся в приобретении способности автономного поглощения йода и продукции тироксина. В норме в щитовидной железе относительно автономно функционирует не более 10 % тироцитов. Тироциты обладают так называемой микрогетерогенностью, которая проявляется наличием различных специализированных микропопуляций клеток, т.е. в одних группах клеток более активно идут процессы захвата йода, в других — синтез тиреоглобулина, в третьих — более активно происходит рост и деление клеток, в четвертых выражена чувствительность к ТТГ и т.д. На фоне дефицита йода щитовидная железа находится в состоянии хронической гиперстимуляции ТТГ. Гиперчувствительные к ТТГ тироциты активно растут и делятся, образуются функционально гиперактивные ареолы. Истинная автономия подразумевает гиперфункцию тироцитов уже вне зависимости от эффектов ТТГ. В патогенезе функциональной автономии принципиальное значение имеет развитие соматических мутаций, приводящих к активации субклеточных структур, ответственных за рост тироцитов и продукцию ими тиреоидных гормонов. В развитии этих нарушений важная роль отводится хроническому дефициту йода. Так, в тироцитах токсической аденомы были выявлены соматические мутации гена, кодирующего стимулирующую α -субъединицу G-белка (Gs- α). В результате мутации Gs- α находится в постоянно активном состоянии, что приводит к постоянной стимуляции роста тироцитов и продукции тиреоидных гормонов по цАМФ-зависимому пути. Кроме того, в тироцитах

токсической аденомы обнаружена соматическая мутация, приводящая к нарушению структуры ряда контактирующих с Gs-белком сегментов рецептора ТТГ, в результате чего этот рецептор находится в постоянно активированном состоянии независимо от присутствия ТТГ. В начальных стадиях функциональной автономии при сцинтиграфии щитовидной железы выявляются участки, избыточно поглощающие радиофармпрепарат, на фоне его нормального захвата окружающей тканью щитовидной железы, при этом тиреотоксикоз отсутствует и определяется нормальный уровень ТТГ (компенсированная функциональная автономия). По мере увеличения степени автономии и объема автономно функционирующей ткани с возможным формированием аденомы происходят уменьшение захвата йода окружающей тканью, постепенное подавление секреции ТТГ (декомпенсированная функциональная автономия) и развивается клинически выраженный тиреотоксикоз. Таким образом, если для патогенеза иммуногенного тиреотоксикоза (ДТЗ) характерна выработка стимулирующих антител, то патогенез функциональной автономии обусловлен нарушением функционирования самих тироцитов.

Из приведенной классификации становится понятным, что функциональная автономия может быть присуща не только узловому или многоузловому зобу (тиреотоксическая аденома или многоузловой токсический зоб), но и отдельной группе клеток, не формирующих узел. Более того, эта группа клеток в отдельных случаях может быть не локализована, а диссеминирована в ткани щитовидной железы.

Функциональная автономия является наиболее частой причиной тиреотоксикоза в пожилом и старческом возрасте. В областях с недостатком йода функциональная автономия, как правило, не прогрессирует до стадии декомпенсации, последняя в 80 % случаев связана с экзогенным поступлением избытка йода. При компенсированной функциональной автономии риск развития тиреотоксикоза составляет 5 % случаев в год.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. Частым и важным для диагностики симптомом является зоб, чаще узловой или многоузловой, нередко при отсутствии каких-либо жалоб пациента. Но у больного могут быть выраженные симптомы тиреотоксикоза, вплоть до тиреотоксического криза. Таким образом, клиническая картина определяется наличием или отсутствием зоба и степенью компенсации функциональной автономии.

При эутиреозе и субклиническом тиреотоксикозе (уровень T_3 и T_4 в норме, содержание ТТГ снижено) клинически может никак не проявляться. Компенсированная ФА при отсутствии узловых образований в щитовидной железе — чисто сцинтиграфическая находка. Большее число случаев функциональной автономии приходится на пациентов, у которых отсутствуют клинические признаки тиреотоксикоза, 20 % пациентов с узловым эутиреоидным зобом имеют латентную функциональную автономию.

Особым вариантом функциональной автономии является ее сочетание с диффузным токсическим зобом, который рядом авторов обозначается как синдром Марине—Ленхарта. При этом возможен вариант манифестации ДТЗ на фоне предсуществующей функциональной автономии, а также развитие функциональной автономии отдельных участков щитовидной железы на фоне длительно текущего ДТЗ (ДТЗ с узлообразованием), т.е. на фоне длительного воздействия тироидстимулирующих антител.

Д и а г н о с т и к а. Компенсированная функциональная автономия диагностируется с помощью сцинтиграфии щитовидной железы (рис. 6.23). В первую очередь это исследование необходимо проводить у пациентов с

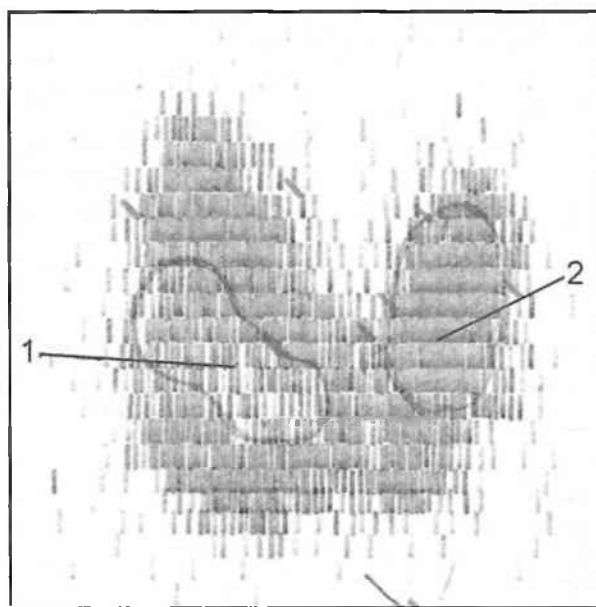


Рис. 6.23. Сканограмма щитовидной железы. Щитовидная железа смещена вправо, увеличена. В области правой доли определяется «холодный» дефект радиоактивности (1), в области правой доли выявляется «горячий» узел (2) с четкими контурами.

длительно существующим узловым (многоузловым) зобом. Всем пациентам старше 45 лет с диагнозом узлового зоба показана сцинтиграфия щитовидной железы. Наиболее чувствительным методом диагностики функциональной автономии является сцинтиграфия на фоне приема тироксина (супрессионная сцинтиграфия). Подавление тироксином секреции ТТГ приводит к тому, что в этих условиях захват изотопа (^{99m}Tc -пертехнетата) осуществляется преимущественно автономно функционирующими участками. L-тироксин назначается, как правило, в дозе 200 мкг в течение 10 дней. Если через 10 мин после введения ^{99m}Tc -пертехнетата его захват превышает 3 %, это свидетельствует о функциональной автономии и имеющемся риске развития тиреотоксикоза. Очевидно, эта проба противопоказана при ИБС и тяжелом атеросклерозе. Критическим в отношении развития тиреотоксикоза считается объем автономной области 15 мл (3 см в диаметре). При узловых образованиях более 1 см в диаметре показана пункционная тонкоигольная биопсия.

При наличии у пациента синдрома тиреотоксикоза декомпенсированную функциональную автономию необходимо дифференцировать от других форм тиреотоксикоза, в первую очередь диффузного токсического зоба (табл. 6.10).

Л е ч е н и е. При эутиреозе или небольшом подавлении ТТГ и при нормальном уровне T_3 и T_4 , а также при отсутствии данных, свидетельствующих о наличии тиреотоксикоза в прошлом, захвате ^{99m}Tc -пертехнетата при супрессионной сцинтиграфии менее 2 % показано наблюдение (ежегодная сцинтиграфия и определение уровней ТТГ и при необходимости T_3 , T_4) без активного лечения с запретом на введение препаратов йода.

Т а б л и ц а 6.10. Дифференциальная диагностика диффузного токсического зоба и функциональной автономии щитовидной железы

Параметр	ДТЗ	Функциональная автономия
Возраст	Чаще старше 50 лет	Чаще моложе 50 лет
Зоб	Диффузный	Чаще узловой
Продолжительность анамнеза зоба	Короткий	Длительный
Сцинтиграфия	Гомогенное накопление изотопа	Негомогенное накопление изотопа
Отсутствие зоба	10 %	Редко
Антитела к рецептору ТТГ	70—80 %	Исключительно редко
Эндокринная офтальмопатия	30—50 %	Отсутствует

При декомпенсированной функциональной автономии тиреостатики (тиамазол, пропицил) показаны только в качестве подготовки к операции и терапии радиоактивным йодом. Операция показана при функциональной автономии с объемом автономной ткани более 3 см в диаметре, узловым, многоузловым токсическим зобом. В остальных случаях, а также при нежелательности операции показана терапия радиоактивным йодом (300—400 Гр). У пожилых пациентов наиболее предпочтителен последний метод лечения. Изучается эффективность склерозирования тиреотоксических аденом с помощью введения абсолютного алкоголя.

Тактика лечения при функциональной автономии щитовидной железы	
Динамическое наблюдение	Активное лечение (терапия радиоактивным йодом или оперативное лечение)
Эутиреоз Соотношение T_3/T_4 в норме, уровень ТТГ в норме или нижняя граница нормы Маленький зоб Захват изотопа при супрессионной сцинтиграфии менее 2 % Отсутствие эпизодов тиреотоксикоза Отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний	Клинически нестабильное состояние пациента (аритмии, утяжеление сердечной недостаточности или ИБС) Соотношение T_3/T_4 повышено, ТТГ подавлен Большой зоб Захват изотопа при супрессионной сцинтиграфии более 2 % Эпизоды тиреотоксикоза Нарушение ритма, сердечная недостаточность, ИБС, окклюзионные заболевания артерий

6.11. Рак щитовидной железы

Рак щитовидной железы — злокачественная опухоль, происходящая из фолликулярных (А и В) или парафолликулярных (С) клеток щитовидной железы или, исключительно редко, из нетиреоидных (пришлых) клеток (лимфоциты и их предшественники, метастазы опухолей различной локализации в щитовидную железу).

Существует несколько классификаций рака щитовидной железы.

Классификация рака щитовидной железы с учетом ее клеточного строения

- Дифференцированный рак щитовидной железы:
 - папиллярный рак (50—60 % случаев)
 - фолликулярный рак (20—30 % случаев)
- Низкодифференцированный (анapластический) рак (5—10 % случаев)
- Медуллярный (С-клеточный) рак (не более 5 %):
 - спорадическая форма
 - семейная форма (25 %)
 - при синдроме множественных эндокринных неоплазий 2а и 2в типов (см. главу 13)
- Редкие злокачественные опухоли щитовидной железы (лимфомы, саркомы и др.)
- Метастазы злокачественных опухолей другой локализации

В онкологии принята классификация TNM.

Классификация TNM рака щитовидной железы

T0	Отсутствие данных, свидетельствующих о наличии первичной опухоли
T1	Единичный узел размером до 1 см в диаметре без прорастания капсулы
T2	Единичный узел размером более 1 см в диаметре без прорастания капсулы
T3	Единичный узел размером более 4 см в диаметре или узел в перешейке
T4	Вовлечение в процесс капсулы:
a	— унилатеральный процесс
b	— билатеральный процесс
N0	Регионарные лимфатические узлы не поражены
N1a	Унилатеральное поражение лимфатических узлов
N1b	Вовлечение контралатеральных или билатеральных лимфатических узлов
M0	Метастазы отсутствуют
M1	Отдаленные метастазы

Рак щитовидной железы составляет менее 1 % от всех злокачественных опухолей, тем не менее за исключением рака яичников рак щитовидной железы является наиболее частой злокачественной опухолью желез внутренней секреции. Регистрируют 3 новых случая на 100 000 населения в год. Соотношение числа больных женщин и мужчин равно 3—4:1 для дифференцированных форм и 1:1 для анапластического и медуллярного рака. Смертность от рака щитовидной железы составляет 0,5—0,8 случаев на 100 000 населения. Среди причин смерти от злокачественных новообразований рак щитовидной железы находится на 11-м месте.

Этиология. Достоверным фактором риска развития рака щитовидной железы является лучевая нагрузка. Даже небольшие дозы внешнего облучения канцерогенны с латентным периодом в 10—20 лет и более. Пик заболеваемости раком щитовидной железы после атомной катастрофы наблюдается через 15—25 лет. При этом возникают те же опухоли и с той же

морфологической картиной, что и у необлученных лиц, с той лишь разницей, что чаще встречаются мультицентричные формы.

Дефицит алиментарного йода является фактором риска развития узловых образований щитовидной железы. Тем не менее в странах с недостатком йода в пище после начала эффективной йодной профилактики частота развития рака не изменилась. Произошла лишь смена преобладания различных морфологических форм. В районах с высоким содержанием йода в пище преобладает папиллярный рак, с более низким — фолликулярный рак щитовидной железы.

Морфологическая картина. Около 90 % всех форм рака щитовидной железы приходится на высокодифференцированные формы.

Папиллярный рак щитовидной железы развивается в среднем в 45 лет. На эту форму рака приходится 75 % случаев заболевания в молодом возрасте. Папиллярная карцинома, как правило, неинкапсулированная, содержит крупные клетки с плотной цитоплазмой и гигантскими ядрами и псевдоядерными включениями, расположение которых напоминает папиллярные узоры.

Папиллярный рак по сравнению с другими морфологическими вариантами относительно малоагрессивен, метастазирует относительно поздно, как правило, лимфогенно, вначале в регионарные лимфатические узлы. Пятилетняя выживаемость отмечается у 86 % больных, десятилетняя — у 76 %. Отдаленные метастазы обнаруживаются в легких (76 %), костях (23 %) и головном мозге (15 %).

Фолликулярный рак характеризуется атипичными клетками с плотными однородными ядрами крупного размера с беспорядочной структурой микрофолликулов. В отличие от фолликулярной аденомы, которую от фолликулярного рака по данным цитологического исследования отличить невозможно, при раке должны присутствовать признаки инвазивного прорастания опухоли капсулы или кровеносных сосудов. Фолликулярный рак развивается в среднем в 50 лет, метастазирует относительно рано, гематогенно, чаще в легкие и кости. Пятилетняя выживаемость отмечается у 72 % больных, десятилетняя — у 60 %.

Анапластический рак щитовидной железы возникает из фолликулярных А-клеток, развивается в среднем в 60 лет, клетки опухоли не содержат тиреоглобулина и не способны к накоплению йода. Анапластический рак характеризуется крайне злокачественным течением, метастазирует рано, гематогенно и лимфогенно. Средняя продолжительность жизни после постановки диагноза составляет 1 год, десятилетняя выживаемость — 1 %.

Патогенетической основой **медулярного рака** щитовидной железы, развивающегося из парафолликулярных С-клеток, является точечная мутация RET-протоонкогена длинного плеча хромосомы 10. При спорадических формах она носит соматический характер, а при семейной форме и при синдроме множественных эндокринных неоплазий 2-го типа (МЭН-2) наследуется аутосомно-доминантно (см. главу 13). Спорадическая форма медулярной карциномы диагностируется в среднем в 45 лет, семейная форма и медулярный рак при МЭН-2 — в 15—20 лет. В 75 % случаев медулярный рак сочетается с двусторонней С-клеточной гиперплазией. Иммуногистохимически в клетках медулярной карциномы отсутствует тиреоглобулин, определяется кальцитонин, а также маркеры нейроэндокринных опухолей (апудомы) — карциноэмбриональный антиген (СЕА), хромогранин, синаптофизин. Медулярный рак отличается крайне злокачественным течением. После экстирпации щитовидной железы пятилетняя выживаемость при всех вариантах составляет 72 %, десятилетняя — 55 %. Наиболее благоприятен прогноз при семейной форме, наихудший — при медулярном раке при МЭН-2в.

Наиболее распространенными злокачественными опухолями щитовидной железы нетиреоидного происхождения являются *лимфомы*, развивающиеся из лимфоцитов или их предшественников. Небольшую часть опухолей щитовидной железы составляют *метастазы* других злокачественных опухолей. Чаще всего в щитовидную железу метастазируют гипернефромы и меланомы.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а . Первым клиническим проявлением рака щитовидной железы является узловой эутиреоидный зоб (табл. 6.11).

Т а б л и ц а 6.11. Первые симптомы злокачественных опухолей щитовидной железы (на основании 1087 случаев) [Reinwein D. et al., 1989]

Первый симптом (проявление)	Число случаев, %
Солитарное узловое образование	40,8
Диффузный или смешанный зоб	42,1
Увеличение шейных лимфатических узлов	11
Парез возвратного нерва	1,3
Отдаленные метастазы	3
Данные отсутствуют	1,8

Группами риска развития рака щитовидной железы при наличии узлового эутиреоидного зоба являются:

- дети;
- женщины моложе 25 лет;
- мужчины любого возраста;
- лица, получившие радиационную нагрузку;
- лица, имеющие родственников, больных медуллярным раком щитовидной железы.

Частота рака щитовидной железы у мужчин с возрастом увеличивается, у женщин уменьшается. Тиреотоксикоз и гипотиреоз не исключают возможности наличия рака щитовидной железы. На фоне различных вариантов токсического зоба рак щитовидной железы развивается примерно в 2 % случаев. Имеются многочисленные описания рака на фоне диффузного токсического зоба.

При медуллярном раке возможно наличие симптоматики карциноидного синдрома. Так, диарея встречается в 1/3 случаев. Кроме того, при медуллярном раке возможно обнаружение симптоматики других компонентов МЭН-2 (феохромоцитома, гиперпаратиреоз). К поздним симптомам рака щитовидной железы относятся несмещаемость щитовидной железы при пальпации, парез гортани, увеличение шейных и надключичных лимфатических узлов, боли в области шеи, затруднения при глотании, триада Горнера (птоз, миоз, энофтальм), симптомы отдаленных метастазов в легкие, позвоночник, череп.

Д и а г н о с т и к а . Диагностика ведется согласно диагностическому алгоритму, описанному для узлового эутиреоидного зоба. Фактически он подразумевает обязательную пункционную биопсию всех пальпируемых образований в щитовидной железе, или непальпируемых, если их размеры превышают 10 мм в диаметре по данным УЗИ. Информативность различных методов исследования при раке щитовидной железы представлена в табл. 6.12.

Т а б л и ц а 6.12. Информативность методов исследования при раке щитовидной железы

Метод	Признак	Чувствительность, %	Специфичность, %
Пальпация	Узловой зоб	90	5
Сцинтиграфия	Дефект накопления («холодный» узел)	95	10
УЗИ	Гипоэхогенный очаг	98	20
Цитология	Атипия	80	90

При УЗИ, как правило, выявляют гипоэхогенное образование с нечеткими контурами, без ободка и внешних границ, могут быть обнаружены микрокальцинаты, полости распада (рис. 6.24). При сцинтиграфии чаще находят «холодный узел». Частота малигнизации в «холодных» узлах составляет около 10—15 %, в «горячих» — 6—10 %. При подозрении на метастатический процесс показано проведение сцинтиграфии всего тела с ^{131}I . Медулярный и анапластический рак не накапливают ^{131}I .

Маркером медулярного рака щитовидной железы является высокий уровень кальцитонина ($> 0,3$ нг/мл) и карциноэмбрионального антигена (СЕА) в плазме. Наиболее чувствителен тест с пентагастрином, который считается положительным, если на 2-й и/или 5-й минутах после введения $0,5$ мкг/кг пентагастрина уровень кальцитонина увеличивается выше $0,3$ нг/мл. Первичная опухоль и ее метастазы при медулярном раке щитовидной железы могут быть обнаружены с помощью сцинтиграфии соматостатиновых рецепторов с меченым октреотидом. Вопросы молекулярной диагностики и семейного скрининга при медулярном раке щитовидной железы и МЭН-2 изложены в главе 13.

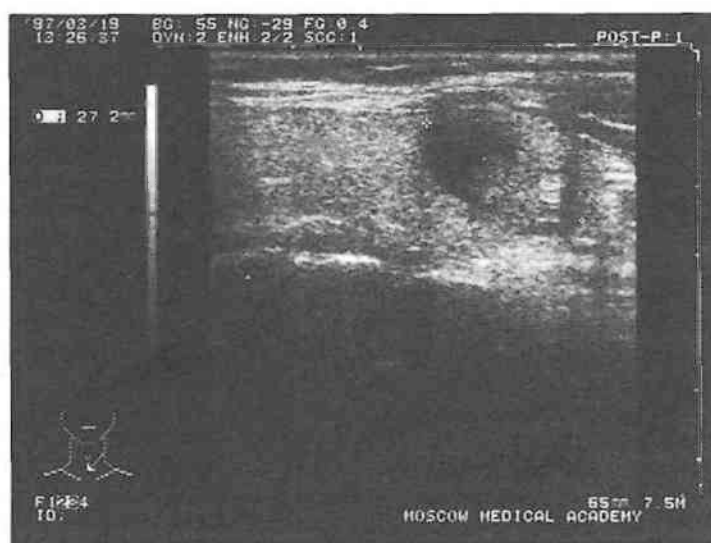


Рис. 6.24. Рак щитовидной железы (эхограмма). Визуализируется гипоэхогенное узловое образование с четкими контурами.

Как неоднократно указывалось, основным и обязательным методом диагностики рака щитовидной железы является тонкоигольная аспирационная биопсия. Адекватный биопсийный материал содержит как минимум 6 групп клеток по 10 в каждой. Ткань узла на биопсии может расцениваться как доброкачественная (69 %), подозрительная (10 %), злокачественная (4 %) или неадекватная/недиагностичная (17 %). Риск наличия рака при подозрительном результате биопсии составляет 20 %.

Л е ч е н и е. Лечение рака щитовидной железы подразумевает комбинацию хирургического и медикаментозного лечения и аблятивной (от лат. *ablatio* — удаление) радиойодтерапии. Гемитиреоидэктомия с удалением перешейки показана только пациентам с папиллярным раком щитовидной железы моложе 40 лет, когда опухоль не превышает 1,5 см в диаметре (T0–I), при этом отсутствуют метастазы (M0) и не поражены лимфоузлы (N0). Остальным, т.е. подавляющему числу пациентов, показаны тиреоидэктомия с оставлением при возможности минимального объема участков ткани вокруг паращитовидных желез, которая затем разрушается при радиойодтерапии, а также ревизия и удаление регионарных лимфатических узлов. Через 10–14 дней после операции проводится скintiграфия всего тела с ^{131}I для визуализации остаточной ткани щитовидной железы и/или метастазов, после чего назначают радиойодтерапию, эффективность которой оценивается по отсутствию ^{131}I -накапливающих тканей. Стандартная первичная доза ^{131}I для абляции метастазов рака щитовидной железы составляет 100–150 мКи. Пациентам, прооперированным по поводу папиллярной и фолликулярной форм рака, у которых обнаружена тень (метастазы), обладающая ^{131}I -накопительным свойством, показана супрессионная терапия L-тироксин. Последняя подразумевает назначение такой минимальной супрафизиологической дозы L-тироксина, которая полностью подавляет секрецию ТТГ (ТТГ = 0). Обычно это 150–175 мкг препарата в сутки.

Контроль радикальности лечения папиллярного и фолликулярного форм рака щитовидной железы подразумевает исследование уровня тиреоглобулина в плазме (собственно для диагностики значения не имеет), скintiграфию всего тела с ^{131}I . Для текущего контроля более предпочтительна скintiграфия с таллием-201, поскольку перед ней нет необходимости отменять L-тироксин. При подозрении на рецидив обязательны скintiграфия с ^{131}I , рентгенография грудной клетки и скintiграфия костей с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом. Всем пациентам с анапластическим и медуллярным раком, независимо от стадии процесса, а также родственникам пациентов с медуллярным раком, у которых выявлена гиперплазия С-клеток, положительный пентагастриновый тест или обнаружена характерная мутация RET-протоонкогена, показана экстирпация щитовидной железы с систематическим удалением шейной клетчатки и лимфатических узлов. Контроль лечения медуллярной карциномы подразумевает исследование уровня кальцитонина в тесте с пентагастрином.

6.12. Синдромы резистентности к тиреоидным гормонам

Этиология и патогенез. Синдромы резистентности к тиреоидным гормонам являются редкими аутосомно-доминантно наследуемыми синдромами, при которых определяется парадоксальное сочетание высоких уровней тиреоидных гормонов с неадекватно повышенным уровнем ТТГ

и отсутствием типичных симптомов тиреотоксикоза. В основе патогенеза синдромов тиреоидной резистентности лежит нарушение чувствительности различных тканей к тиреоидным гормонам. К концу 90-х годов в мире описано немногим более 200 случаев различных вариантов этих синдромов.

К л а с с и ф и к а ц и я. Выделяют три типа синдромов резистентности к тиреоидным гормонам (табл. 6.13).

Т а б л и ц а 6.13. Синдромы резистентности к тиреоидным гормонам

Синдром	Клиническая картина	Лабораторные показатели
Синдром генерализованной (общей) резистентности	Гипотиреоидное нарушение развития, эутиреоз, органоспецифический гипо- или гипертиреоз	T_4 и $T_3 \uparrow$, ТТГ в норме или $\uparrow$
Синдром центральной резистентности	Как правило, гипертиреоз	T_4 и $T_3 \uparrow$, ТТГ в норме или $\uparrow$
Синдром периферической резистентности	Гипотиреоз	Все показатели в норме

Современная классификация различных форм резистентности к тиреоидным гормонам отражает недостаточность имеющихся методов определения степени чувствительности тканей к действию тиреоидных гормонов. Единственным показателем, адекватно отражающим влияние тиреоидных гормонов на органы-мишени, является уровень секреции ТТГ, при этом речь идет только о действии тиреоидных гормонов на аденогипофиз. Показатели, отражающие влияние тиреоидных гормонов на периферические ткани, являются косвенными. К последним относятся уровень холестерина, азотистый баланс, сывороточные уровни ферритина и секс-стероидсвязывающего глобулина, уровень экскреции гидроксипролина с мочой. У детей оцениваются умственное развитие, развитие костной системы и изменения скорости роста.

Общая (генерализованная) резистентность к тиреоидным гормонам включает:

- центральную резистентность, т.е. такое состояние, при котором повышенный уровень свободных тиреоидных гормонов не приводит к адекватному снижению уровня ТТГ, поэтому его концентрация в сыворотке крови или в пределах нормы, или даже несколько повышена;
- периферическую резистентность — нарушение чувствительности к действию тиреоидных гормонов в периферических тканях.

К л и н и ч е с к и е п р о я в л е н и я. В настоящее время большинство диагностированных случаев относится как раз к генерализованной тиреоидной резистентности. У больных, не получающих никакого лечения, часто определяется нормальное метаболическое состояние, которое возникает за счет высокого уровня циркулирующих свободных тиреоидных гормонов. Однако эта компенсация может быть различной у разных людей и в разных тканях, поэтому клинические и лабораторные данные об избытке и недостатке тиреоидных гормонов часто обнаруживаются одновременно.

Гипофизарная резистентность к тиреоидным гормонам является менее распространенным вариантом синдрома. При нем у больных наблюдаются повышенные уровни свободного T_4 и свободного T_3 , а также нормальный (т.е. в данном случае неадекватно высокий) уровень ТТГ. При этом клинически имеются симптомы тиреотоксикоза. Таким образом, для гипофизарной тиреоидной резистентности в отличие от генерализованной характерны симптомы тиреотоксикоза.

При *резистентности периферических тканей* к тиреоидным гормонам на фоне нормального уровня ТТГ и тиреоидных гормонов клинически определяются признаки гипотиреоза.

На основании изучения нескольких не связанных между собой семей было показано, что генерализованная резистентность к тиреоидным гормонам развивается вследствие поражения *c-erbA β -гена* рецептора трийодтиронина.

Д и а г н о с т и к а. Клинический диагноз генерализованной резистентности к тиреоидным гормонам ставится при наличии триады:

- повышенные сывороточные уровни свободного T_4 и свободного T_3 ;
- нормальный или повышенный уровень ТТГ;
- периферический эутиреоз или гипотиреоз.

Разные варианты тканевой резистентности обусловлены различными фенотипами синдрома генерализованной резистентности к тиреоидным гормонам. У больных нет таких клинических признаков тиреотоксикоза, как потеря массы тела, плохая переносимость тепла, тремор, раздражительность. За счет компенсаторного повышения уровня тиреоидных гормонов пациенты не предъявляют жалоб, характерных для гипотиреоза, т.е. высокий уровень циркулирующих тиреоидных гормонов в крови компенсирует генерализованную резистентность в большинстве тканей, создавая эутиреоидное состояние.

У лиц с гипофизарной резистентностью отмечаются такие же биохимические нарушения, как и при генерализованном варианте, однако у них наблюдаются признаки и симптомы, характерные для тиреотоксикоза, такие как снижение массы тела, тремор, повышенная нервная возбудимость, тахикардия, бессонница, плохая переносимость тепла. При гипофизарной резистентности чувствительность к тиреоидным гормонам уменьшается в гипофизе, а в периферических тканях чаще всего сохраняются нормальные гормональные реакции.

Пренатальная диагностика генерализованной резистентности к тиреоидным гормонам основана на выявлении мутаций в *c-erbA β -гене* рецептора трийодтиронина с помощью исследования амниотической жидкости плода.

Дифференциальная диагностика синдромов тиреоидной резистентности проводится с такими заболеваниями и состояниями, как семейная дизальбуминемия (резко повышенный уровень связанного и низкий — свободного T_4), врожденный гипотиреоз, ТТГ-продуцирующие опухоли гипофиза и др.

Л е ч е н и е. Подавляющее большинство больных с генерализованной резистентностью к тиреоидным гормонам имеют нормальный или слегка повышенный уровень ТТГ в крови и значительно повышенные уровни T_4 и T_3 . За счет эндогенной гипертироксиемии у больных адекватно компенсируется резистентность в периферических тканях, поэтому им вообще не следует назначать какое-либо лечение, направленное на снижение уровня ТТГ.

Препаратом выбора при гипофизарной резистентности к тиреоидным гормонам является «TRIAS»-3,5,3'-трийодтироуксусная кислота. Это метаболит T_3 , обладающий по сравнению с ним гораздо большей тканевой активностью. Препарат назначается дробными дозами для достижения постоянного подавления секреции ТТГ и установления эутиреоидного состояния на уровне периферических тканей. Однако, несмотря на подавление ТТГ, при лечении трийодтироуксусной кислотой тиреотоксические симптомы отчасти сохраняются.

Наиболее трудными представляются лечение и диагностика селективной периферической резистентности к тиреоидным гормонам в связи с фактическим отсутствием лабораторных критериев, с помощью которых можно оценить адекватность терапии тироксином.

7.1. Анатомия и физиология надпочечников

Надпочечник (*glandula suprarenalis*) — парная железа внутренней секреции, расположенная в забрюшинном пространстве над верхним полюсом почки. Располагаются надпочечники на уровне XI—XII грудных позвонков. Правый надпочечник, имеющий форму треугольника, лежит несколько ниже левого, который по форме напоминает полулуние. Надпочечник взрослого человека имеет массу около 12—13 г и размеры примерно 50×25×5 мм. Масса и размеры правого надпочечника несколько меньше левого. Артериальное кровоснабжение надпочечника осуществляется верхней, средней и нижней надпочечниковыми артериями, которые являются ветвями соответственно нижней диафрагмальной артерии, брюшной части аорты и почечной артерии. Венозный отток происходит по единственной вене. Иннервируются надпочечники главным образом чревными и блуждающими нервами, при этом в корковое вещество входят постганглионарные, а в мозговое, как и в симпатические ганглии, преганглионарные симпатические волокна (рис. 7.1).

Надпочечники по существу состоят из двух морфофункционально самостоятельных эндокринных желез — мозгового вещества и коркового, имеющих различное эмбриональное происхождение. Корковое вещество дифференцируется из интерреналовой ткани, которая представляет собой часть мезодермы, расположенной между двумя первичными почками. Здесь же закладываются половые валики — зачатки гонад, что определяет функциональную взаимосвязь и гистохимическую близость коры надпочечника и половых желез. У новорожденного кора надпочечника состоит из двух зон: дефинитивной и фетальной. Функция первой аналогична таковой у взрослого, вторая, на долю которой приходится основная масса, вырабатывает в основном предшественники андрогенов и эстрогенов. Уже на 2-й неделе постнатальной жизни объем фетальной зоны уменьшается вдвое, а к концу первого года она деградирует полностью. Мозговое вещество имеет общее происхождение с нервной системой, развиваясь из симпатобластов, которые, выселяясь из симпатического ствола, внедряются в интерреналовое тело. Аналогичное происхождение имеет экстраадреналовая хромаффинная ткань, к которой относятся параганглии и бифуркационные хромаффинные тельца (органы Цукеркандля).

Гистологически в коре надпочечника, на долю которой приходится 80—90 % ткани всего органа, выделяют 3 зоны. Непосредственно под капсулой располагается клубочковая зона, секретирующая минералокортикоиды. К ней прилежит пучковая зона, которая состоит из радиально расходящихся клеток, разделенных кровеносными сосудами; основными ее продуктами являются глюкокортикоидные гормоны. Самая внутренняя зона — сетчатая, образованная беспорядочно распределенными клетками, в основном секретирует андрогены. Относительный объем последовательно указанных зон можно выразить соотношением 1:9:3 (рис. 7.2).

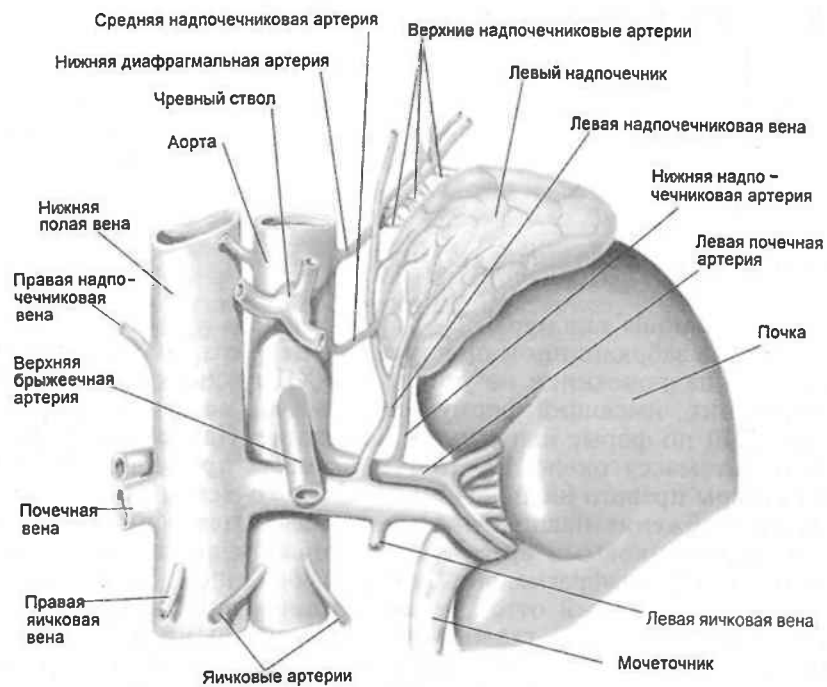


Рис. 7.1. Надпочечники.

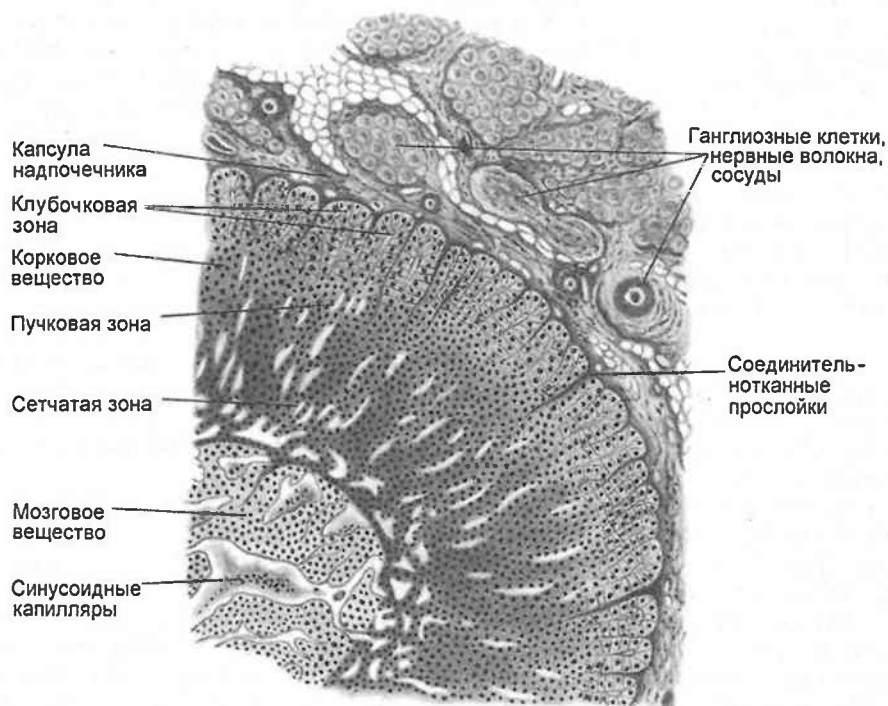


Рис. 7.2. Строение надпочечника (×280) [Алмазов И.В., 1978].

Ультраструктурной особенностью клеток коры надпочечника является практически полное отсутствие шероховатой эндоплазматической сети и рибосом, что обуславливает низкую интенсивность протеосинтеза, а также стабильность и длительное время полужизни надпочечниковых ферментов. Присутствие большого количества липидных капель определяется интенсивным стероидогенезом. Кроме того, различная внутриклеточная локализация процессов синтеза кортикостероидов, часть из которых протекает в митохондриях, определяет структурные отличия последних в коре надпочечника от других клеток. Отличия состоят в наличии дополнительных пальцевидных инвагинаций в складках внутренней мембраны.

Из коры надпочечника выделено около 50 различных стероидов, большинство из которых является промежуточными продуктами синтеза активных гормонов. Стероидные гормоны практически не накапливаются в клетках коры надпочечника, а сразу поступают в кровь по мере синтеза. В соответствии с преобладающим действием на метаболизм гормоны коры надпочечника подразделяются на 3 основных класса: минералокортикоиды, глюкокортикоиды и андрогены.

Кора надпочечника является жизненно необходимым органом — смерть экспериментальных животных после двусторонней адреналэктомии наступает через несколько суток. Абсолютная жизненная потребность в кортикостероидах в первую очередь определяется двумя основными функциями.

- Задержка в организме натрия и поддержание физиологической осмолярности внутренней среды обеспечивается минералокортикоидами, основным из которых у человека является альдостерон.
- Адаптация организма к стрессовым факторам внешней среды (весь комплекс воздействий на организм: от инфекционных и травмирующих агентов до эмоциональных стрессов) обеспечивается глюкокортикоидами, основным представителем которых у человека является кортизол.

Надпочечниковые андрогены (дегидроэпиандростерон, андростендион) имеют принципиальное физиологическое значение, хотя и не являются жизненно необходимыми.

Кора надпочечника в функциональном плане может быть разделена на 2 части: АКТГ — независимую пучковую зону и зависимые от АКТГ пучковую и сетчатую зоны. Секреция альдостерона клубочковой зоной коры надпочечников регулируется системой ренин-ангиотензин-альдостерон, автономно от эффектов АКТГ аденогипофиза.

АКТГ влияет только на начальные стадии биосинтеза минералокортикоидов. При выпадении секреции АКТГ клубочковая зона, функционирующая автономно (в отличие от пучковой и сетчатой), атрофии не подвергается. Именно с этим связано, как правило, более мягкое течение вторичной надпочечниковой недостаточности по сравнению с первичной, при которой разрушаются все зоны коры надпочечника.

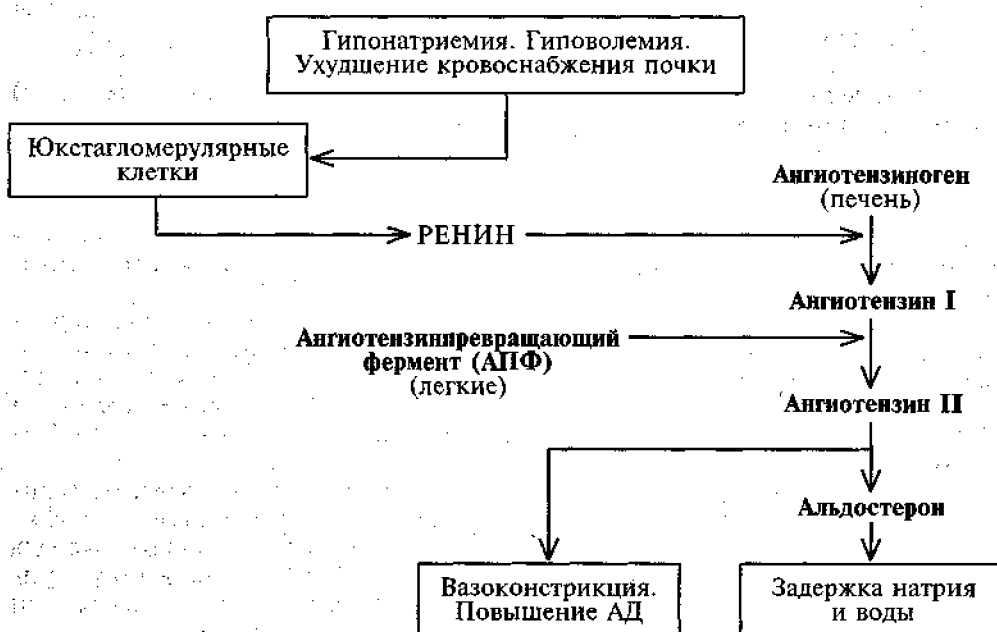
Для пучковой и сетчатой зон, которые являются частью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, основным секреторным и трофическим стимулятором является АКТГ, выделение которого в свою очередь регулируется кортикотропин-рилизинг-гормоном (КРГ) по принципу отрицательной обратной связи. Суточная динамика плазменной концентрации кортизола определяется циркадным ритмом секреции АКТГ. Максималь-

ных значений уровни обоих гормонов достигают к 6 ч утра, минимальных — в 20—24 ч.

Функциями системы ренин—ангиотензин—альдостерон являются регуляция гомеостаза воды, электролитов и поддержание системного артериального давления (схема 7.1). Ангиотензин II, который сам по себе является наиболее мощным физиологическим вазоконстриктором, стимулирует клубочковую зону опосредованно через рецепторы плазматической мембраны клеток, которые связаны с фосфолипазой C. Связывание ангиотензина II с рецептором приводит к активизации этого фермента и повышению внутриклеточной концентрации ионов кальция. Последние увеличивают активность фермента 20,22-десмолазы (P450_{scs}) и, в конечном счете, стимулируют синтез альдостерона. Плотность (количество) рецепторов к ангиотензину II на клетках клубочковой зоны прямо зависит от уровня калия в плазме крови. Калий замыкает отрицательную обратную связь в системе ренин—ангиотензин—альдостерон и одновременно является наиболее мощным стимулятором последней. Так, колебание уровня калия плазмы всего на 0,1 ммоль/л приводит к изменению концентрации альдостерона в ту или иную сторону на 50 %. Высокий уровень калия может непосредственно усиливать секрецию альдостерона, вызывая деполяризацию плазматических мембран клеток клубочковой зоны и открытие вольтажзависимых кальциевых каналов, что приводит к повышению уровня внутриклеточного кальция, с последующим запуском кальцийзависимых процессов.

Главным органом-мишенью альдостерона является почка, где он усиливает активную реабсорбцию натрия в дистальных извитых канальцах собирательных трубочках путем стимуляции экскреции гена Na/K-АТФазы.

Схема 7.1. Система ренин—ангиотензин—альдостерон



Кроме того, минералокортикоиды способствуют выделению почками K^+ , H^+ , NH_4^+ . При дефиците минералокортикоидов развиваются потеря организмом калия, задержка натрия и метаболический ацидоз. Сходным образом альдостерон влияет на потовые, слюнные и кишечные железы. Усиление секреции альдостерона происходит при гипонатриемии, гиперкалиемии, уменьшении объема плазмы крови.

Факторы, влияющие на секрецию ренина	
Стимулирующие	Ингибирующие
Снижение артериального давления	Повышение артериального давления
Перемена положения тела от горизонтального к вертикальному	Перемена положения тела от вертикального к горизонтальному
Потеря соли (ионов натрия)	Солевая нагрузка
β -Адреномиметики	β -Адреноблокаторы
Простагландины	Ингибиторы простагландинов
	Калий
	Вазопрессин
	Ангиотензин II

Стимулирующее действие АКТГ на клетки пучковой и сетчатой зон осуществляется через рецепторы плазматической мембраны. Связывание с ними приводит к активации аденилатциклазы с последующей стимуляцией продукции второго посредника — цАМФ.

Глюкокортикоиды оказывают многостороннее действие на обмен веществ. С одной стороны, активируя печеночный глюконеогенез, а с другой — стимулируя высвобождение аминокислот — субстратов глюконеогенеза из периферических тканей (мышечной, лимфоидной) за счет усиления катаболизма белков, глюкокортикоиды способствуют развитию гипергликемии, являясь, таким образом, контринсулярными гормонами. Кроме того, глюкокортикоиды оказывают «пермиссивное действие», позволяющее другим гормонам стимулировать ключевые метаболические процессы, в том числе глюконеогенез, с максимальным эффектом. За счет превращения неактивной формы гликогенсинтетазы в активную глюкокортикоиды стимулируют гликогеногенез, что приводит к увеличению запасов гликогена в печени.

Основное влияние глюкокортикоидов на жировой обмен обусловлено их способностью усиливать липолитическое действие катехоламинов и гормона роста. Глюкокортикоиды снижают потребление и использование глюкозы жировой тканью. Избыточное количество глюкокортикоидов стимулирует липолиз в одних частях тела (конечности) и липогенез — в других (лицо, туловище) и приводит к возрастанию уровня свободных жирных кислот в плазме. В целом глюкокортикоиды оказывают анаболическое действие на обмен белков и нуклеиновых кислот в печени и катаболическое — в других органах, включая мышцы, жировую, лимфоидную ткани, кожу и кости. Тормозя рост и деление фибробластов, а также продукцию коллагена, глюкокортикоиды нарушают репаративную фазу воспалительного процесса.

На способности глюкокортикоидов подавлять воспалительную реакцию базируется их широкое клиническое применение. В основном этот эффект связан с переходом под их влиянием циркулирующих лимфоцитов и эозинофилов из сосудистого русла в костный мозг и лимфоидную ткань.

В высоких нефизиологических концентрациях глюкокортикоиды тормозят иммунный ответ, что, возможно, связано с влиянием на процессинг антигена макрофагами, супрессорную и хелперную функцию Т-лимфоцитов, выработку антител В-лимфоцитами.

Гипоталамо-гипофизарная система является основным звеном общего адаптационного процесса. Глюкокортикоиды поддерживают и регулируют активность головного мозга: падение их уровня сопровождается апатией, неспособностью сконцентрировать внимание, сосредоточиться. Наряду с другими гормонами глюкокортикоиды поддерживают системное артериальное давление и кровоток в мозге.

Главными надпочечниковыми андрогенами (C_{19} -стероиды) являются дегидроэпиандростерон (ДЭА) и андростендион. По своей андрогенной активности тестостерон превосходит их соответственно в 20 и 10 раз. Перед секрецией 99 % ДЭА сульфатируется до ДЭА-С (дегидроэпиандростерон-сульфат). Концентрация ДЭА отражает циркадный ритм секреции АКТГ, чего нельзя сказать о ДЭА-С, который имеет значительно большее время полужизни. На периферии ДЭА-С может вновь превращаться в ДЭА, последний — в более активный андростендион, а все они вместе — в тестостерон и эстрадиол. В организме женщины $\frac{2}{3}$ циркулирующего тестостерона образуется в результате периферического преобразования из ДЭА и андростендиона. В конце беременности уровень ДЭА в организме женщины увеличивается вдвое, а содержание относительно малоактивного ДЭА-С уменьшается на 75 %. Уровни ДЭА и ДЭА-С прогрессивно увеличиваются в период пубертата (в возрасте от 7—8 до 13—15 лет), что соответствует периоду адренархе. Другим надпочечниковым андрогеном является этиохоланолон, который, по-видимому, играет определенную роль в процессах терморегуляции. Тестостерон, а также эстрогены в норме в значимых количествах надпочечниками не продуцируются. Специфическая физиологическая роль надпочечниковых андрогенов, отличная от таковой для андрогенов вообще, остается до конца не выясненной.

В мозговом слое надпочечников вырабатывается адреналин, на долю которого приходится 80 % всех катехоламинов. В отличие от него норадреналин является нейромедиатором и преимущественно (80 %) обнаруживается в органах, иннервируемых симпатическими нервами. В мозговом слое надпочечника содержатся хромоаффинные гранулы — органеллы, способные к биосинтезу, поглощению, запасанию и секреции катехоламинов. Нервная стимуляция мозгового слоя надпочечников приводит к слиянию хромоаффинных гранул с цитоплазматической мембраной: адреналин и норадреналин путем экзоцитоза выбрасываются в кровеносное русло.

Гормоны симпатoadреналовой системы в отличие от кортикостероидов не являются жизненно необходимыми, однако их роль в организме очень велика: они обеспечивают адаптацию к стрессам, при этом преимущественно к острым стрессам. Острые эффекты адреналина часто обозначаются как реакция «борьбы».

Наиболее важными компонентами этого комплексного метаболического процесса являются:

- 1) активация липолиза, продукты которого (жирные кислоты) необходимы для энергетического обеспечения мышечной активности;
- 2) мобилизация глюкозы, которая является основным источником энергии для ЦНС;
- 3) подавление продукции основного анаболического гормона инсулина определяет общекатаболическое действие адреналина.

Физиологические сдвиги при реакции «борьбы» [Grappner D.K., 1988]	
Орган	Процесс или результат
Мозг	Усиление кровотока. Повышение обмена глюкозы
Сердечно-сосудистая система	Увеличение частоты и силы сердечных сокращений. Сужение периферических сосудов
Легочная система	Повышение снабжения кислородом. Расширение бронхов. Увеличение вентиляции
Мышцы	Повышение гликогенолиза. Повышение сократимости
Печень	Активизация продукции глюкозы (усиление глюконеогенеза и гликогенолиза, подавление синтеза гликогена)
Жировая ткань	Повышение липолиза. Повышение уровня жирных кислот и глицерола в плазме
Кожа	Снижение кровотока
Скелет	Снижение поглощения и утилизации глюкозы
Желудочно-кишечный тракт и мочеполовая система	Снижение синтеза белка
Лимфоидная ткань	Повышение протеолиза

7.2. Биосинтез, секреция и механизмы действия гормонов надпочечников

Кортикостероиды, как и другие стероидные гормоны, синтезируются из холестерина, который в этерифицированной форме накапливается в липидных каплях. Первой реакцией в синтезе стероидных гормонов является конверсия холестерина (C_{27} -стероид) в прегненолон (C_{21} -стероид) путем отщепления 6-й углеродной группы. Это наиболее важный, регулируемый и лимитирующий реакции биосинтеза кортикостероидов процесс. Ферментный комплекс, катализирующий его, обозначается как P450_{scc}, т.е. фермент отщепления боковой цепи (англ. side chain cleavage enzyme), или 20,22-десмолаза, и локализуется в митохондриях стероидпродуцирующих клеток. Активность митохондриального десмолазного комплекса определяют два основных механизма. Быстрая регуляция биосинтеза стероидных гормонов в ответ на стероидогенные стимулы (для коры надпочечников — АКГГ) осуществляется путем синтеза белка, функцией которого является обеспечение доставки холестерина к внутренней митохондриальной мембране, где происходит его превращение в прегненолон. Указанный белок получил название «StAR», или «острый стероидогенный регулятор» (англ. steroidogenic acute regulator). Процесс опосредуется системой цАМФ — протеинкиназа А (рис. 7.3, а). Предшественник StAR синтезируется в цитоплазме. При транспортировке StAR внутрь митохондрии образуются контакты между внутренними мембранами, что обеспечивает проникновение холестерина в митохондриальный матрикс (рис. 7.3, б).

Длительное стимулирующее воздействие АКГГ приводит к усилению синтеза самого фермента P450_{scc}. Ген десмолазы содержит цАМФ-регулируемый элемент, связывание которого с цАМФ усиливает транскрипцию РНК для десмолазы. Еще одним регулятором, воздействующим на синтез стероидных гормонов, является отрицательная обратная регуляция активности фермента β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА-редуктазы (ТМГ-КоА-редуктазы) холестерином. Таким образом, при уменьшении внутриклеточ-

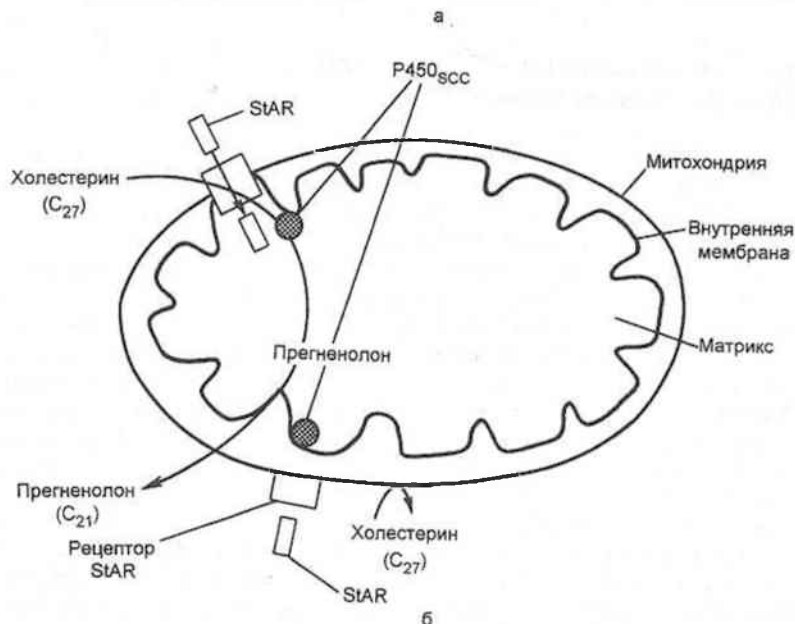
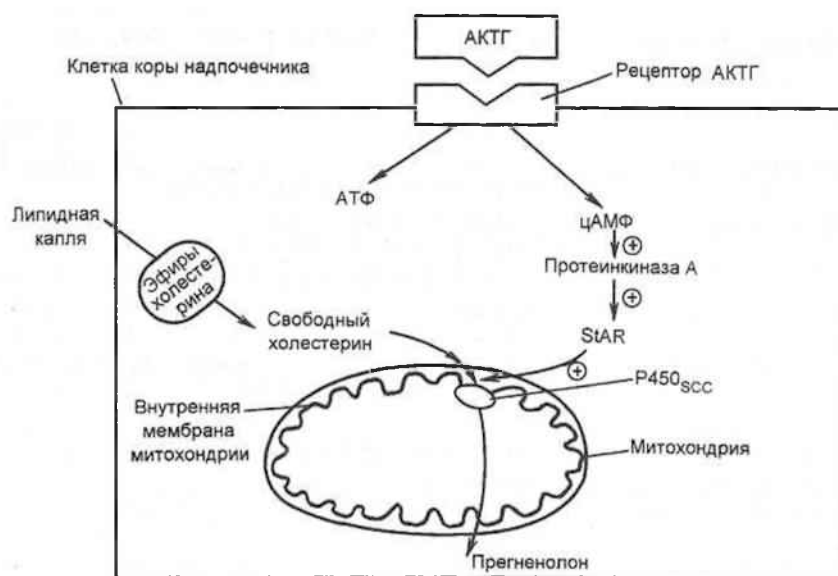


Рис. 7.3. Регуляция секреции кортикостероидов (схема).

а — механизм действия АКТГ; б — механизм поступления холестерина в митохондрию с помощью StAR-протеина.

ного содержания последнего активность ГМГ-КоА-редуктазы увеличивается, что приводит к активации синтеза холестерина *de novo*.

В результате реакции отщепления боковой цепи образуется прегненолон, который покидает митохондрию. В дальнейшем происходит последовательное гидроксирование стероидного ядра с образованием большого

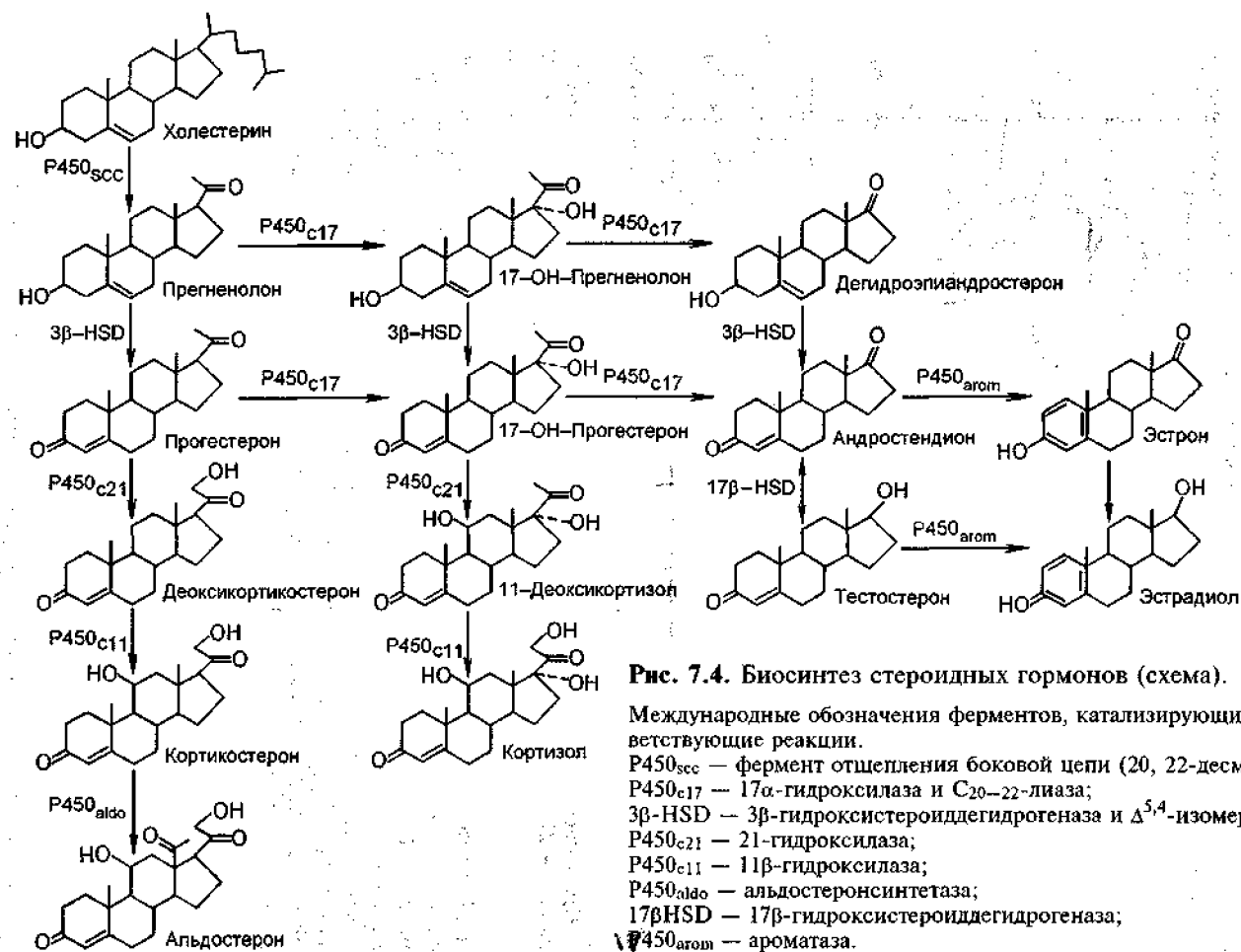


Рис. 7.4. Биосинтез стероидных гормонов (схема).

Международные обозначения ферментов, катализирующих соответствующие реакции.

P450_{scc} — фермент отщепления боковой цепи (20, 22-десмолаза);
P450_{c17} — 17α-гидроксилаза и C₂₀–C₂₂-лиаза;
3β-HSD — 3β-гидроксистероиддегидрогеназа и Δ^{5,4}-изомераза;
P450_{c21} — 21-гидроксилаза;
P450_{c11} — 11β-гидроксилаза;
P450_{aldo} — альдостеронсинтетаза;
17βHSD — 17β-гидроксистероиддегидрогеназа;
P450_{arom} — ароматаза.

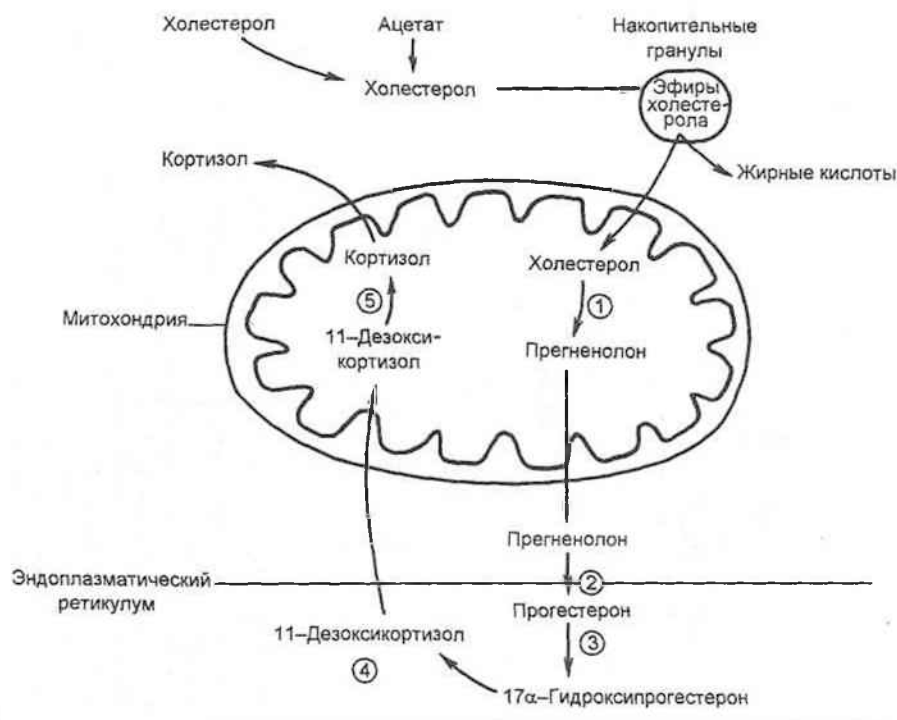


Рис. 7.5. Внутриклеточная локализация этапов биосинтеза глюкокортикоидов [Debroot L.Y., 1979].

1 — C_{20-22} -лиаза, 2 — 3β -гидроксистероиддегидрогеназа и $\Delta^{4,5}$ -изомераза, 3 — 17α -гидроксилаза, 4 — 21 -гидроксилаза, 5 — 11β -гидроксилаза.

числа стероидных гормонов (рис. 7.4). Все реакции гидроксилирования имеют общий механизм: для них необходимы НАДФН₂, молекулярный кислород и система донора кислорода, включающая цитохром P450. Цитохром P450 во всех реакциях гидроксилирования выполняет одну и ту же функцию, но его белковая часть специфична для каждого субстрата. Единственным P450-независимым ферментом является 3β -HSD (3β -гидроксистероиддегидрогеназа и $\Delta^{4,5}$ -изомераза). Гидроксилазы стероидогенеза имеют различную внутриклеточную локализацию. Поскольку часть ферментов располагается в митохондриях, а часть в цитоплазме, продукты синтеза многократно проходят сквозь различные мембранные структуры («челночный» механизм синтеза кортикостероидов) (рис. 7.5).

Аналогичным образом стероидогенез происходит не только в коре надпочечников, но и в яичках и яичниках. Специфика направленности стероидогенеза определяется различной экспрессией в этих органах генов гидроксилаз. Каждая гидроксилаза стероидогенеза является продуктом отдельного гена (рис. 7.6). Принципиальное отличие в этом плане имеют и отдельные зоны коры надпочечников. В клубочковой зоне отсутствует фермент P450c17 (17α -гидроксилаза / C_{17-20} лиаза), что делает невозможным синтез в ней кортизола и андрогенов. Фермент P450c17 имеет активность как 17α -гидроксилазы (превращение гидроксипрестерона и прогестерона соответственно в 17 -гидроксипрестерон и 17 -гидроксипрестерон), так и

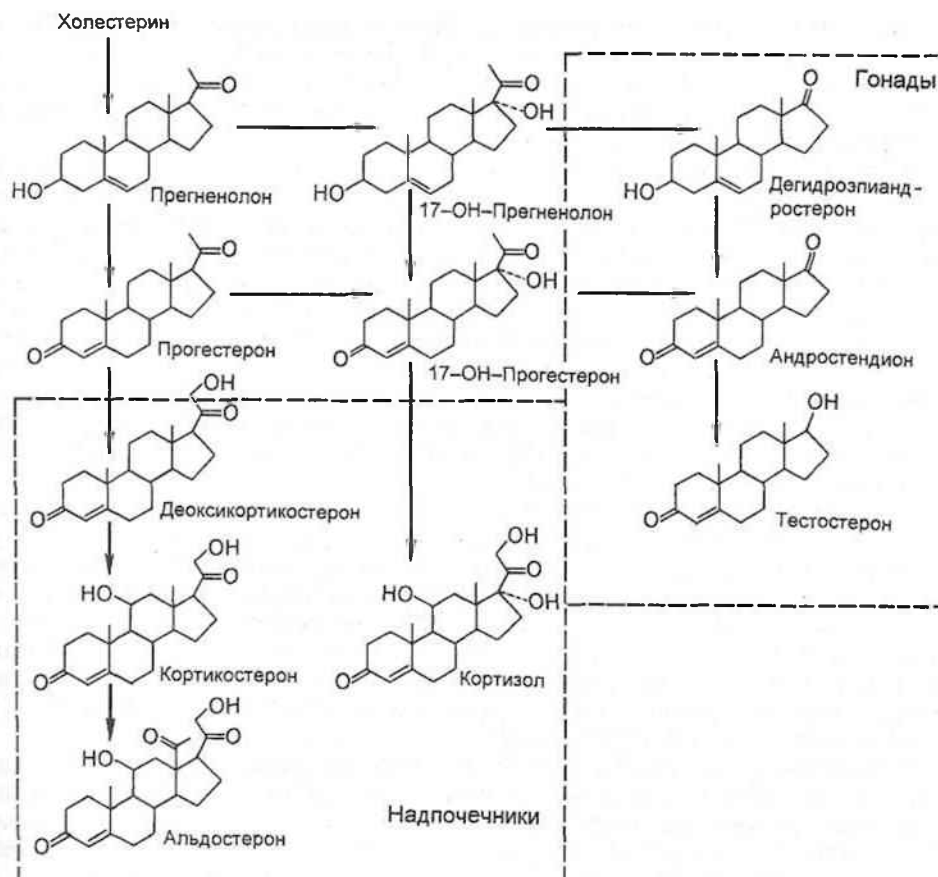


Рис. 7.6. Основные направления синтеза стероидных гормонов в коре надпочечников и гонадах.

C_{17-20} -лиазы (превращение 17-гидроксипрегненолона в ДЭА и 17-гидроксипрогестерона в андростендион). Фермент P450c11 присутствует только в клубочковой зоне, что делает невозможным синтез альдостерона в пучковой и сетчатой зонах. P450c11, который имеет 11- β -гидроксилазную, 18-оксидазную и 18-метилоксидазную активность, обеспечивает превращение дезоксикортикостерона в альдостерон.

В соответствии с номенклатурой месторасположение двойной связи указывают по номеру предшествующего атома углерода, например Δ^4 , Δ^5 . На рис. 7.4 все стероидные гормоны, расположенные выше фермента 3 β -HSD, являются Δ^5 -стероидами. Фермент 3 β -HSD преобразует гормоны в Δ^4 -стероиды. Андрогены в стероидпродуцирующих тканях могут синтезироваться как по Δ^5 пути (прегненолон — 17-гидроксипрегненолон — дегидроэпиандростерон), так и по Δ^4 -пути (прегненолон — прогестерон — 17-гидроксипрогестерон — андростендион — тестостерон). В коре надпочечников доминирует Δ^5 -путь, а в половых железах — Δ^4 -путь синтеза андрогенов.

Действие кортикостероидов, как и других стероидных гормонов, а также гормонов щитовидной железы и витамина D опосредовано внутри-

клеточными рецепторными белками, образующими надсемейство рецепторов стероидных гормонов. Члены этого надсемейства представляют собой факторы транскрипции, регулирующие экспрессию определенных генов-мишеней путем индуцированной лигандами димеризации и связывания со специфическими последовательностями клеточной ДНК. Среди рецепторов к стероидным гормонам наиболее изучены структура и ген рецептора глюкокортикоидов. В структуре рецептора глюкокортикоидов можно выделить слабоконсервативный N-концевой участок с доменами трансактивации, ответственный за активацию специфических генов, высококонсервативный C-концевой участок, обеспечивающий связывание глюкокортикоидов. C-концевой участок содержит также несколько других субдоменов, ответственных за димеризацию рецептора глюкокортикоидов, связывание с ним белка теплового шока hsp-90 и трансактивирующее действие рецептора глюкокортикоидов. В составе гена рецептора глюкокортикоидов, картированного на хромосоме 5, один экзон кодирует иммуногенную область рецептора, два экзона кодируют ДНК-связывающий домен и 5 экзонов кодируют стероидсвязывающий домен.

В формировании клеточного ответа на глюкокортикоиды важны не только уровень экспрессии рецепторов и изменение их первичной структуры, но и взаимодействие глюкокортикоидного рецептора с другими клеточными белками и ковалентная модификация рецепторов путем фосфорилирования. В отсутствие глюкокортикоидов их рецепторы существуют в форме гетероолигомерных комплексов, в состав которых, помимо самого рецептора, входят мультисубъединичные стероиднесвязывающие компоненты, такие как димеры белка теплового шока hsp-90 и мономеры hsp-70, hsp-56, а также различные виды РНК.

Рецепторы к глюкокортикоидам имеются практически во всех клетках, тогда как альдостерон оказывает свое действие преимущественно на уровне дистальных извитых канальцев нефрона. Кортизол имеет абсолютно одинаковое сродство как к своим рецепторам, так и к рецепторам альдостерона. Действию кортизола на альдостероновый рецептор препятствует фермент 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа (11 β -HSD), который превращает его в биологически неактивный кортизон. Недостаточность 11 β -HSD или его блокада (глицеритиновая кислота лакрицы или жевательного табака, карбеноксолона) проявляется синдромом псевдогиперальдостеронизма. При выраженном гиперкортизоллизме (синдром Кушинга) 11 β -HSD может полностью блокироваться избытком кортизола, что приводит к беспрепятственному влиянию последнего на рецепторы альдостерона и проявляется характерными симптомами синдрома Кушинга: артериальной гипертензией, гипокалиемией.

Стероидные гормоны по-разному связываются с белками плазмы. Большая часть кортизола (80 %) связана со специфическим кортикостероидсвязывающим глобулином — транскортином, колебание уровня которого может сказаться на результатах определения уровня кортизола. Кроме того, с транскортином связываются кортикостерон и 11-дезоксикортикостерон. Эстрогены стимулируют продукцию транскортина печенью. При циррозе печени, нефротическом синдроме, гипертиреозе и ряде других состояний содержание транскортина в плазме уменьшается. Небольшая часть кортизола, а также надпочечниковые андрогены связываются с альбумином. В норме 50 % всего альдостерона циркулирует в свободном, несвязанном состоянии, остальная часть слабо связана с транскортином (10 %), альбумином и эритроцитами.

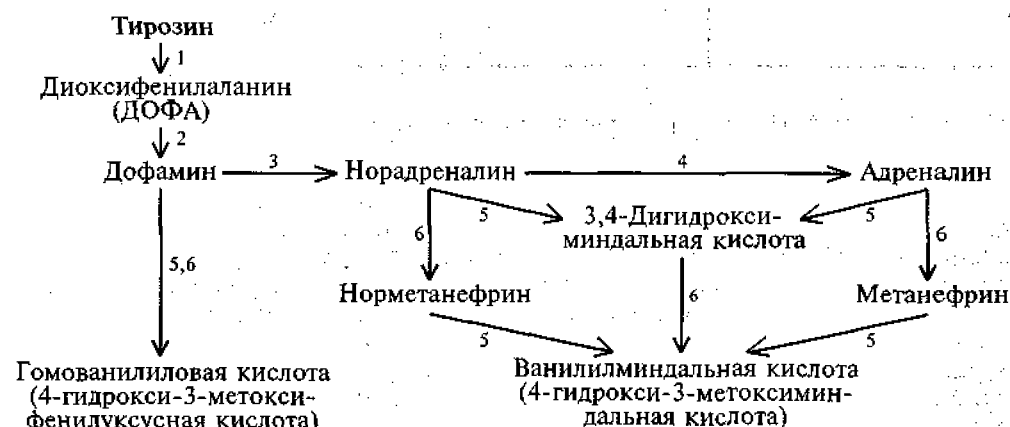
Кортикостероиды, являясь гидрофобными соединениями, фильтруются почками, однако почти полностью реабсорбируются в канальцах. Их мета-

болизация происходит в основном в печени. Так, кортизол проходит последовательное восстановление до дигидрокортизола, затем тетрагидрокортизола, а небольшая его часть, окисляясь, превращается в кортизон. Затем тетрагидропроизводные конъюгируют по положению C_3 с глюкуронидом или сульфатом. По такому же принципу метаболизируются и другие кортикостероиды. Около 70 % конъюгированных стероидов экскретируется с мочой, 20 % — с калом, а остатки выводятся через кожу. Небольшая часть активных гормонов выводится с мочой в неизменной или свободной форме. Несмотря на то что в моче в свободной форме будет определяться только 1 % от всей суточной продукции кортизола, объем этой фракции отражает последнюю наиболее адекватно. Альдостерон (в связи с отсутствием специфического плазменного переносчика) очень быстро удаляется из крови печенью (период полужизни не превышает 15 мин), где он превращается в тетрагидроальдостерон-3-глюкуронид, экскретируемый с мочой. В неактивной форме в моче обнаруживается менее 0,5 % нативного гормона.

Непосредственным предшественником катехоламинов является аминокислота тирозин, а тирозингидроксилаза лимитирует скорость всего процесса биосинтеза. Синтез фенилэтанол-*N*-метилтрансферазы стимулируется глюкокортикоидами, попадающими в мозговую сеть по внутринадпочечниковой портальной системе. В мозговом слое надпочечников процесс протекает преимущественно до образования адреналина, в окончаниях постганглионарных симпатических волокон — норадреналина, в некоторых нейронах ЦНС синтез катехоламинов завершается образованием дофамина (схема 7.2).

Если рецепторы стероидных гормонов локализируются внутри клеток, то для катехоламинов они расположены на их наружной мембране. Катехоламины действуют через два главных класса адренорецепторов (α и β), каждый из которых подразделяется на два подкласса. Гормоны, связывающиеся с β_1 - и β_2 -рецепторами, активируют аденилатциклазу, тогда как гормоны,

С х е м а 7.2. Биосинтез и метаболизм катехоламинов



1 — тирозингидроксилаза; 2 — ДОФА-декарбоксилаза; 3 — дофамингидроксилаза; 4 — фенилэтанол-*N*-метилтрансфераза (ФНМТ); 5 — МАО (моноаминоксидаза); 6 — КОМТ (катехол-*O*-метилтрансфераза).

ассоциированные с α_2 -рецепторами, ингибируют ее. Связывание катехоламинов индуцирует конденсацию рецептора с G-белком, связывающим затем ГТФ. Это либо стимулирует (G_s), либо ингибирует (G_i) аденилатциклазу, что в результате приводит к усилению или подавлению синтеза цАМФ.

α_1 -Адренорецепторы участвуют в процессах, ведущих к изменению внутриклеточной концентрации кальция или изменению метаболизма фосфатидилинозитола. Эффекты катехоламинов зависят, с одной стороны, от относительного сродства гормонов к адренорецепторам (адреналин — $\beta_1, \beta_2, \alpha_1, \alpha_2$ -адреномиметик, норадреналин — $\alpha_1, \alpha_2, \beta_1$ -адреномиметик; рецепторы перечислены по убыванию сродства к гормонам), с другой стороны, эти эффекты тканеспецифичны, т.е. они зависят от количественного соотношения типов α - и β -адренорецепторов в органах-мишенях. Так, в сосудах кожи, почек и кишечника, сфинктерах ЖКТ, трабекулах селезенки преобладают α -адренорецепторы. В сердце, мышцах бронхов, сосудах скелетных мышц в основном находятся β -адренорецепторы.

Эффекты, опосредуемые различными типами адренорецепторов			
Адренорецепторы			
α_1	α_2	β_1	β_2
Усиление гликогенолиза Сокращение гладких мышц: — кровеносных сосудов — мочеполовой системы — радиальной мышцы радужки — капсулы селезенки — миометрия	Расслабление гладких мышц ЖКТ Сокращение гладких мышц некоторых сосудов Подавление: — липолиза — секреции ренина — агрегации тромбоцитов — секреции инсулина	Стимуляция липолиза Усиление амплитуды, частоты и силы сокращения миокарда	Повышение глюконеогенеза в печени Повышение гликогенолиза в печени и мышцах Повышение секреции: — инсулина — глюкагона — ренина Расслабление гладких мышц: — бронхов — кровеносных сосудов — мочеполовой системы — ЖКТ

В отличие от постганглионарных симпатических окончаний клетки мозгового слоя надпочечников лишены способности к обратному захвату и запасанию выделившихся катехоламинов. Секретируемый надпочечниками адреналин попадает в печень и скелетные мышцы и быстро метаболизируется. Период полужизни катехоламинов составляет 10–30 с. За метаболизм катехоламинов ответственны две ферментные системы: КОМТ и MAO. КОМТ — цитозольный фермент, обнаруживаемый в большинстве тканей. MAO в основном располагается в митохондриях и представлен двумя изоформами: MAO-A (нервная ткань) и MAO-B (другие ткани, в наибольшей концентрации в печени, желудке, почках и кишечнике). Основным метаболитом адреналина является ванилилминдальная кислота (80 %). Небольшая часть гормонов (менее 5 %) выделяется с мочой в неизменной форме, другими метаболитами (10–15 %) являются метанефрин и норметанефрин.

7.3. Методы обследования больных с заболеваниями надпочечников

7.3.1. Физические методы

Данные анамнеза и физического обследования имеют наиболее важное значение в диагностике патологии надпочечников. Большинство заболеваний имеет яркую клиническую картину, и дальнейшее обследование лишь подтверждает диагноз. Так, при развернутой клинической картине первичного гипокортицизма (аддисонова болезнь) для подтверждения диагноза требуется лишь исследование суточной экскреции свободного кортизола с мочой. Наиболее яркой является клиническая картина, в первую очередь внешний вид, при синдроме Кушинга. Злокачественная артериальная гипертензия, не поддающаяся стандартной гипотензивной терапии, особенно у молодых пациентов, позволяет заподозрить ее надпочечниковый генез. Если гипертензия сопровождается симпатоадреналовыми кризами, можно заподозрить феохромоцитому, если гипертензия носит стабильный характер и сопровождается симптомами гипокалиемии (полиурия, мышечная слабость, невропатии), можно предположить первичный гиперальдостеронизм. Если за период анамнеза артериальной гипертензии пациент перенес какие-либо оперативные вмешательства (в том числе роды и аборт), диагноз феохромоцитомы может быть исключен. Для первичного гиперальдостеронизма типична провокация симптомов гипокалиемии при приеме салуретиков.

В современной эндокринологии диагностический поиск при заболеваниях надпочечников очень часто приходится начинать «с конца», т.е. с данных инструментального исследования. Так, при КТ и МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства могут случайно выявляться ничем себя не проявляющие образования надпочечников — инсидентомы (англ. *insident*). В этой ситуации клиницист оказывается в сложном положении, когда над его решением довлеют данные лабораторных и инструментальных методов, фактически при отсутствии клинических проявлений.

7.3.2. Лабораторные методы

Поскольку кортикостероиды и катехоламины оказывают существенное влияние на водно-электролитный и углеводный обмен, а также на костно-мозговое кроветворение, то на протяжении многих лет о функции надпочечников судили косвенно по данным исследования уровня электролитов (калия и натрия), гликемии, а также рутинных анализов крови.

Влияние глюкокортикоидов на все виды клеток белого ростка очень сильное и многообразное. Прежде всего глюкокортикоиды способствуют мобилизации из депо нейтрофилов, что при гиперкортицизме приводит к выраженному нейтрофильному лейкоцитозу. Из некоторых клеток организма под влиянием этих гормонов высвобождается гранулоцитарный фактор, стимулирующий нейтропоз. Избыток глюкокортикоидов приводит к разрушению эозинофилов. Адреналин, как и глюкокортикоиды, способствует мобилизации из депо лейкоцитов, вызывая выраженный лейкоцитоз, либо из-за резкого усиления сосудодвигательных реакций обеспечивает мобилизацию пристеночного пула лейкоцитов.

Воздействуя на красный кровяной росток, глюкокортикоиды в физиологических концентрациях стимулируют эритропоэз. Так, при избытке глюкокортикоидов в общем анализе крови отмечают эритроцитоз, лейкоцитоз, эозино- и лимфопению. В случае недостатка глюкокортикоидов наблюдаются нормо- или гипохромная анемия, умеренная лейкопения, лимфоцитоз, эозинофилия.

Важную роль в диагностике играет определение уровня электролитов. Так, для гиперкортицизма и гиперальдостеронизма вследствие влияния избытка кортизола и альдостерона на экскрецию ионов К и Na путем воздействия на эпителий почечных канальцев будут характерны гипокалиемия и гипернатриемия, алкалоз. Гипокортицизм характеризуется гиперкалиемией и гипонатриемией различной степени выраженности. Необходимо помнить, что при гемолизе существенно завышается уровень калиемии, поэтому для адекватного заключения кровь необходимо центрифугировать.

Гормональные исследования. Установление диагноза ряда заболеваний надпочечников возможно на основании однократного исследования уровня гормонов. Так, определение низкого уровня ренина и значительно повышенного уровня альдостерона позволяет установить диагноз первичного гиперальдостеронизма. Выявление на фоне типичной клинической картины увеличения суточной экскреции кортизола с мочой позволяет установить диагноз синдрома Кушинга. Аналогичным образом обнаружение высокого уровня 17-гидроксипрогестерона в крови при вирильном синдроме позволяет установить диагноз врожденной дисфункции коры надпочечников (дефицит P450c21).

Однократное определение плазменного уровня кортизола вне динамических тестов в большинстве случаев малоинформативно. Значение исследования суточной экскреции гормонов с мочой определяется тем, что оно позволяет интегрально оценить секрецию гормона на протяжении длительного времени, чего не позволяют сделать даже многократные исследования плазменного уровня гормона.

Если кортикостероиды и катехоламины являются весьма стабильными *in vitro* соединениями, то АКТГ и ренин быстро распадаются под влиянием ферментов гемолизирующихся форменных элементов крови. Для адекватного суждения об уровне указанных гормонов кровь необходимо забирать в пробирку с антикоагулянтом, после чего быстро отделять плазму.

Поскольку основным клинически значимым заболеванием мозгового вещества надпочечников у взрослых является феохромоцитома, ее лабораторная диагностика будет рассмотрена в соответствующем разделе. Лабораторные тесты при заболеваниях коры надпочечников во многом универсальны, поэтому мы их рассмотрим отдельно.

Функциональные пробы. Значительная лабильность уровней большинства кортикостероидов, короткий период их полужизни в плазме и наличие сложной многоуровневой системы регуляции их секреции являются причиной того, что для лабораторной диагностики заболеваний коры надпочечников используется большое число функциональных проб. Последние делятся на супрессионные и стимулирующие.

Супрессионные функциональные пробы. С помощью супрессионных проб исследуют целостность взаимоотношений в системе гипоталамус—кора надпочечников, почка—кора надпочечников, эти пробы используют при подозрении на различные варианты гиперкортицизма.

Малый дексаметазоновый тест (малая проба Лидлла). Показания. Тест проводят при подозрении на наличие синдрома гиперкортицизма (Кушинга), для дифференциальной диагностики синдрома Кушинга и состояний,

не связанных с эндогенным гиперкортицизмом (ожирение, пубертатно-юношеский диспитуитаризм и др.). Классический вариант теста впервые был предложен Лиддлом для госпитализированных пациентов и проводился на протяжении нескольких дней. В настоящее время рекомендуется использовать укороченный, но не менее информативный вариант пробы.

В норме назначение глюкокортикоидов даже в относительно небольшой дозе приводит к подавлению секреции АКТГ аденогипофизом и, таким образом, к подавлению секреции эндогенного кортизола. Этого не происходит, если секреция кортизола в той или иной степени автономна.

Протокол. 1-й день: в 8.00—9.00 — забор крови для определения исходного уровня кортизола; в 24.00 — назначение 2 мг дексаметазона внутрь (4 таблетки).

2-й день: в 8.00—9.00 — забор крови для определения уровня кортизола.

Интерпретация. В норме и при состояниях, не сопровождающихся эндогенным гиперкортицизмом, исходный уровень кортизола плазмы составляет 7—23 мкг/дл (200—650 нмоль/л). После назначения дексаметазона он снижается более чем в 2 раза или до уровня менее 3 мкг/дл (80 нмоль/л). При синдроме Кушинга продукция кортизола адекватно не подавляется.

Ограничения и ошибки. В очень редких случаях АКТГ-зависимого гипопитуитарного синдрома Кушинга (болезнь Иценко—Кушинга) наблюдается подавление уровня кортизола малыми дозами дексаметазона. Это позволило ряду авторов рекомендовать назначение не 2 мг, а 1 мг дексаметазона взрослым и 0,5 мг дексаметазона детям. При эндогенных депрессиях, почечной недостаточности, острых инфекциях проба может оказаться ложноположительной. В настоящее время малая дексаметазоновая проба проводится все реже. Ее практически вытеснило исследование суточной экскреции свободного кортизола с мочой, которое по диагностической значимости расценивается как эквивалентное малой дексаметазоновой пробе. При развернутой клинической картине синдрома Кушинга в проведении малой дексаметазоновой пробы необходимости нет.

Большой дексаметазоновый тест (большая проба Лиддла). Показания. Тест проводится при дифференциальной диагностике различных вариантов синдрома Кушинга. В настоящее время рекомендуется проведение упрощенного варианта большой пробы Лиддла.

Протокол. 1-й день: в 8.00—9.00 — забор крови для определения исходного уровня кортизола; в 24.00 — назначение 8 мг дексаметазона внутрь (16 таблеток).

2-й день: в 8.00—9.00 — забор крови для определения уровня кортизола.

Интерпретация. При центральной форме синдрома Кушинга (болезнь Иценко—Кушинга) в 90 % случаев утром после приема дексаметазона происходит снижение уровня кортизола на 50 % от исходного. При центральной форме синдрома Кушинга подавления секреции кортизола может не произойти при гиперкортицизме значительной тяжести, особенно при наличии макрокортикотропиномы. При синдроме эктопической продукции АКТГ снижение уровня кортизола более чем на 50 % наблюдается лишь в редких случаях. При надпочечниковой форме синдрома Кушинга (кортикостерома) указанного снижения уровня кортизола не происходит.

Ограничения. Основным недостатком теста является отсутствие 100 % специфичности при дифференциальной диагностике АКТГ-зависимых форм синдрома Кушинга. Доза дексаметазона для этой пробы подбиралась эмпирически. В случае, если проба отрицательна, но по данным инстру-

ментального исследования сохраняется подозрение на наличие центрального варианта синдрома Кушинга (аденома гипофиза по данным МРТ в сочетании с двусторонней гиперплазией коры надпочечников), возможно проведение пробы с использованием еще больших доз дексаметазона. Например, сравниваются показатели экскреции свободного кортизола с мочой до и после 4-кратного назначения (по 8 мг) в течение суток.

Тест с подавлением секреции альдостерона. Показания. Тест используют при дифференциальной диагностике альдостеромы (синдром Конна) и идиопатического первичного гиперальдостеронизма.

Протокол. На протяжении 3 дней пациенту назначают по 400 мкг 9 α -фторкортизола (кортинеф) в день. Уровень альдостерона крови исследуют до и после назначения препарата.

Интерпретация. Назначение мощного минералокортикоида 9 α -фторкортизола в норме и при идиопатическом первичном гиперальдостеронизме (ИПГА) приводит к значительному снижению уровня альдостерона в крови. Этого не происходит при наличии автономной альдостеронпродуцирующей аденомы (альдостеромы).

Ограничения. Сочетание таких исследований, как ортостатическая проба, определение уровня гибридных стероидов (18-гидрокортизол, 18-оксикортизол) и современных визуализирующих методик, практически вытеснило это исследование.

Стимулирующие функциональные пробы. К наиболее используемым стимуляционным пробам относятся тесты с инсулиновой гипогликемией, пробы с АКТГ и метирапоном (метопивроном) и ортостатическая проба.

Тест с инсулиновой гипогликемией. Показания. Тест проводится при диагностике центральных (вторичной и третичной) форм надпочечниковой недостаточности. Кора надпочечника функционирует нормально только при сохранении целостности всех компонентов системы гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников, которую и исследуют при помощи теста с инсулиновой гипогликемией. Глюкоза является основным энергетическим субстратом для головного мозга. Гипогликемия, вызванная введением инсулина, приводит к мощному выбросу КРГ и вазопрессина в портальную систему гипофиза. Таким образом, происходит мощная стимуляция секреции АКТГ аденогипофизом и кортизола корой надпочечников.

Интерпретация. Инсулин пациенту вводится внутривенно в дозе 0,1 ЕД/кг и более. Тест будет информативен, если у пациента развилась гипогликемическая симптоматика и/или уровень гликемии снизился до 2,2 ммоль/л. После этого осуществляется забор крови для определения уровня АКТГ и кортизола и вводится глюкоза. У здоровых людей уровень АКТГ от нормального утреннего 5—40 пг/мл увеличивается минимум до 150 пг/мл. Уровень кортизола в норме повышается минимум до 20 мкг/дл (550 нмоль/л). Указанный подъем уровней АКТГ и кортизола практически исключает какие-либо нарушения в системе гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников.

Ограничения. Проведение теста противопоказано при ИБС, нарушениях мозгового кровообращения.

Проба с АКТГ. Показания. Проба с ¹⁻²⁴АКТГ является «золотым стандартом» в диагностике первичной надпочечниковой недостаточности (вариант А) и неклассической (постпубертатной) формы врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) в результате дефицита 21-гидроксилазы (вариант Б). Для пробы используется синактен (¹⁻²⁴АКТГ, синкорпин), при этом протокол подразумевает введение синактена короткого дей-

ствия. Интерпретация результатов пробы с введением синактена длительного действия (синактен-депо) значительно затруднена.

Протокол. После забора крови вводят внутривенно $1-24$ АКТГ в дозе 250 мкг, через 60 мин после инъекции производят повторный забор крови.

Интерпретация варианта А. Максимальный выброс кортизола у здорового человека происходит в ответ на введение ему всего 1–10 мкг $1-24$ АКТГ. Повышение уровня кортизола через 60 мин после инъекции менее чем до 20 мкг/дл (550 нмоль/л) свидетельствует о недостаточности коры надпочечников. Если при этом у пациента имеется высокий базальный уровень АКТГ и/или характерная клиническая картина аддисоновой болезни (в первую очередь гиперпигментация кожи и слизистых оболочек), то речь идет о первичном гипокортицизме. Важным лабораторным признаком первичного гипокортицизма, при котором происходит разрушение всей коры надпочечников, является высокая активность ренина плазмы (АРП). При остро развившемся вторичном гипокортицизме (после оперативного вмешательства на гипофизе) в связи с тем, что атрофия коры надпочечников развиться еще не успевает, тест окажется ложноотрицательным. При подозрении на недавно развившийся вторичный гипокортицизм показано проведение теста с инсулиновой гипогликемией или с метирапоном. Для вторичного гипокортицизма в связи с интактностью автономно функционирующей клубочковой зоны высокий уровень АРП нехарактерен. Если вторичный гипокортицизм появился достаточно давно, успевает развиться атрофия коры надпочечников и тест может быть положительным. Длительное выпадение трофического влияния АКТГ со временем приводит к атрофии всех зон коры надпочечников. Таким образом, со временем в ряде случаев происходит выпадение секреции альдостерона и повышение уровня АРП. Тем не менее в отличие от первичного гипокортицизма при вторичном базальный уровень АКТГ будет значительно снижен или не определяется.

Интерпретация варианта Б. С целью диагностики врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) в пробе с $1-24$ АКТГ определяют плазменный уровень 17-гидроксипрогестерона (17-ОН-Pg). При классической форме дефицита 21-гидроксилазы выявляют высокий базальный уровень 17-ОН-Pg (более 10 мкг/л). При неклассической (постпубертатной) форме заболевания базальный уровень 17-ОН-Pg умеренно, но отчетливо повышен и возрастает через 60 мин после введения $1-24$ АКТГ до 10 мкг/л и более (в норме менее 2,6 мкг/л).

Проба с метирапоном (метопироном). Тест с метирапоном является очень чувствительным и ценным тестом, который так же, как и тест с инсулиновой гипогликемией, используют для определения целостности всей системы гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников. Его проведение ограничено в связи с тем, что лишь в некоторых лабораториях есть возможность исследовать уровень 11-дезоксикортизола. Метирапон является блокаторм фермента надпочечникового стероидогенеза 11β -гидроксилазы, который обеспечивает превращение 11-дезоксикортизола в кортизол (см. рис. 7.4). Снижение уровня кортизола приводит к массивному выбросу АКТГ аденогипофизом, в результате чего на фоне блокады 11β -гидроксилазы происходит накопление 11-дезоксикортизола.

Показания. Тест показан при подозрении на патологию гипоталамуса и/или гипофиза для диагностики надпочечниковой недостаточности как альтернативный тесту с инсулиновой гипогликемией (например, при ИБС, эпилепсии).

Интерпретация. Пациент выпивает метирапон в дозе 30 мг на 1 кг массы тела вместе со стаканом молока в 24.00. На следующее утро в 8.00

производят забор крови для исследования уровня кортизола и 11-дезоксикортизола. В норме уровень 11-дезоксикортизола повышается до 7 мкг/дл (200 нмоль/л). Уровень АКТГ по аналогии с тестом с инсулиновой гипогликемией повышается более чем до 150 пг/мл. Диагностируют центральный гипокортицизм, если уровень 11-дезоксикортизола не достигает 7 мкг/дл и при этом определяется низкий (2—5 мкг/дл) уровень кортизола, который будет свидетельствовать об адекватной блокаде 11 β -гидроксилазы.

Ортостатическая проба. Показания. Диагностика нарушений в системе почка— клубочковая зона коры надпочечников (ренин—альдостерон): первичного гиперальдостеронизма и гипоальдостеронизма. В норме при диете с обычным содержанием поваренной соли (100—180 ммоль натрия в день) утром после ночного пребывания в горизонтальном положении уровень альдостерона составляет 0,1—0,5 нмоль/л, а активность ренина в плазме крови (АРП) — 0,5—4 нг/мл/ч. После 2—4-часового пребывания в вертикальном положении (ходьба, стояние) содержание альдостерона и уровень АРП поднимаются более чем на 30 % от базальных показателей.

Протокол. В 8.00, после ночного (как минимум 3-часового) пребывания в горизонтальном положении, производят забор крови для определения уровня ренина и АРП. Через 2—4 ч после вставания и нахождения в вертикальном положении забор крови производится повторно.

Интерпретация. При первичном гиперальдостеронизме, развившемся в результате гиперсекреции альдостерона автономной альдостеронсекретирующей аденомой, уровень АРП снижен исходно и не повышается после ортостатической нагрузки. Уровень альдостерона при этом исходно повышен и в 90 % случаев после ортостатической нагрузки снижается, не изменяется или повышается менее чем на 30 % от базальных показателей. Падение уровня альдостерона объясняется тем, что при утрате зависимости секреции альдостерона от уровня ангиотензина II его продукция начинает подчиняться циркадному ритму секреции АКТГ, для которого характерно снижение секреции в середине дня (через 2—4 ч после вставания).

Если первичный гиперальдостеронизм обусловлен не альдостеромой (синдром Конна), а мелкоузловой гиперплазией клубочковой зоны коры надпочечников (идиопатический первичный гиперальдостеронизм), уровень АРП исходно снижен (подавлен), но он увеличивается в ответ на ортостатическую нагрузку. Базальный уровень альдостерона при этом заболевании повышен и повышается еще больше в ответ на ортостатическую нагрузку, поскольку при мелкоузловой гиперплазии сохраняется чувствительность к ангиотензину II. Таким образом, ортостатическая проба положительна при альдостеронсекретирующей аденоме (альдостероме), но она не позволяет дифференцировать низкорениновую артериальную гипертензию (гипертоническая болезнь) от мелкоузловой гиперплазии коры надпочечников (идиопатический первичный гиперальдостеронизм). Таким образом, ортостатическая проба имеет ограниченное самостоятельное значение и должна интерпретироваться в комплексе с анализом результатов, полученных при других обследованиях.

При первичном (гиперренинемическом) гипоальдостеронизме (изолированный дефицит альдостерона) уровень АРП повышен в горизонтальном положении и увеличивается еще больше после ортостатической нагрузки. Уровень альдостерона исходно низок и никак не изменяется после нагрузки. При вторичном (гипоренинемическом) гипоальдостеронизме оба показателя будут снижены как до нагрузки, так и после нее.

7.3.3. Инструментальные методы

При диагностике заболеваний надпочечников инструментальные методы исследования имеют принципиальное значение. В связи с тем что сами по себе результаты визуализирующих методов зачастую достаточно противоречивы, их интерпретация возможна только в комплексе с данными клинической картины и гормонального исследования (функциональные пробы). Так, оценивая данные МРТ гипофиза при подозрении на наличие центральной формы синдрома Кушинга (болезнь Иценко—Кушинга), необходимо учитывать, что среди здоровых людей в 10 % случаев обнаруживаются такие варианты структуры гипофиза, которые могут быть интерпретированы как микроаденома.

Основными методами визуализации надпочечников являются КТ и МРТ (рис. 7.7). В диагностике заболеваний надпочечников эти методы имеют примерно одинаковую информативность. Достоинством КТ является ее меньшая стоимость.

Верхний полюс надпочечника появляется на томографическом срезе на уровне XI—XII грудного позвонка, чаще всего в виде небольшой полоски позади нижней полой вены. Слева от него лежит правая ножка диафрагмы и внутридиафрагмальный отдел брюшной части аорты. Справа расположена правая доля печени. Левый надпочечник обычно виден в виде буквы «У» или треугольного образования, расположенного кпереди и медиальнее верхнего полюса левой почки. Кпереди от левого надпочечника и позади хвоста поджелудочной железы лежит селезеночная артерия (рис. 7.8). Край надпочечника ровные, слегка вогнутые. Средние размеры правого надпочечника составляют: ширина $2,4 \pm 0,4$ см, толщина $0,57 \pm 0,92$ см, высота $1,44 \pm 0,28$ см; левого — ширина $2,06 \pm 0,1$ см, толщина $0,7 \pm 0,03$ см, высота $2,2 \pm 0,26$ см (см. рис. 7.8).

На компьютерной томограмме плотность надпочечников составляет около +15—20 ед по Хаунсфилду. Корковое и мозговое вещество при КТ- и МРТ-исследовании не дифференцируются. Оба метода позволяют определить размеры надпочечников, выявить патологические образования и оценить их размер и форму. С помощью современных компьютерных и магнитно-резонансных томографов можно визуализировать образования в надпочечниках диаметром от 0,5 см.

В первую очередь визуализация надпочечников показана при заболеваниях, сопровождающихся гиперкортицизмом. Визуализация надпочечников при надпочечниковой недостаточности не обязательна, за исключением редких случаев, когда есть подозрение, что она вызвана распространенным метастатическим или другим объемным процессом. Тем не менее в отдельных случаях при туберкулезе надпочечников с помощью КТ и МРТ можно выявить значительное увеличение органа и кальцинаты.

При подозрении на злокачественные опухоли надпочечников предпочтение следует отдавать МРТ, которая позволяет охарактеризовать взаимоотношение надпочечника с окружающими органами, обнаружить прорастание опухоли в сосуды.

В качестве скринингового метода диагностики крупных опухолей надпочечника (более 2,5 см в диаметре) можно рассматривать УЗИ.

Сцинтиграфия надпочечников с холестерином, меченым ^{131}I , в настоящее время практически не используется. Значительную ценность в топической диагностике феохромоцитомы представляет сцинтиграфия с ^{131}I -метайодбензилгуанидином (^{131}I -MIBG).

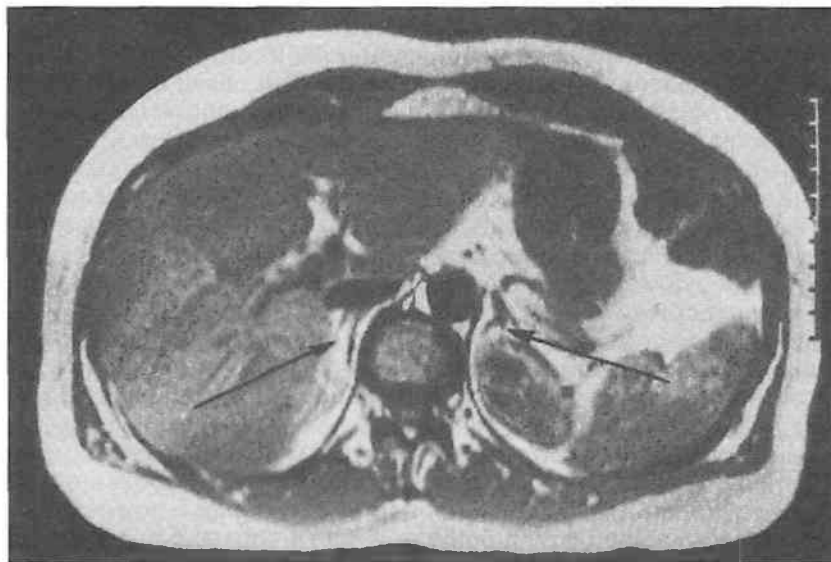


Рис. 7.7. Магнитно-резонансная томограмма надпочечников в норме (локализация надпочечников указана стрелками).

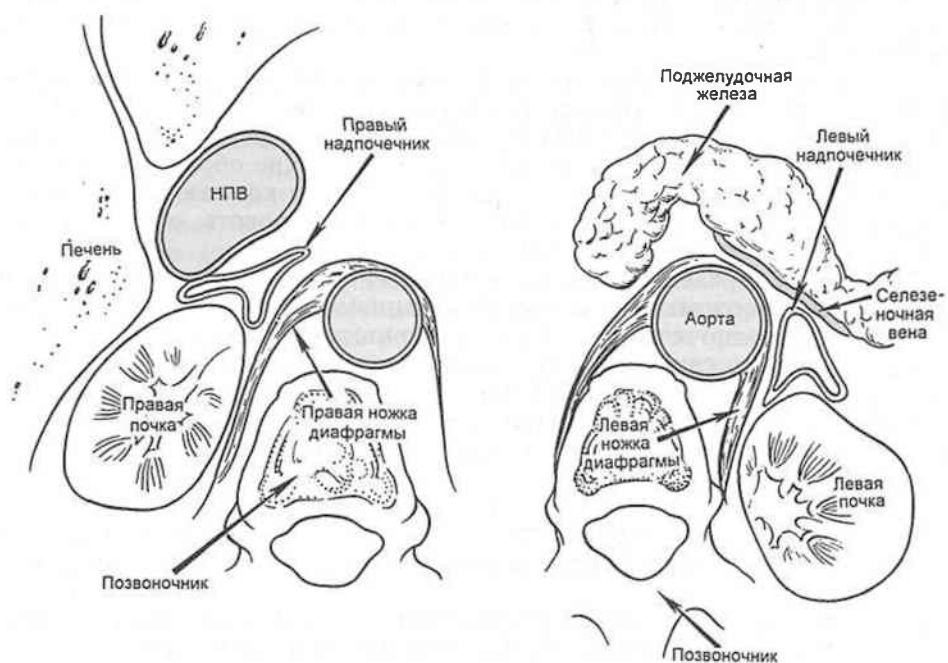


Рис. 7.8. Схематическое изображение компьютерной или магнитно-резонансной томограммы надпочечников.

НПВ — нижняя полая вена.

Топическая диагностика альдостеромы из-за малых размеров опухоли нередко не удается с даже с помощью КТ и МРТ. В этой ситуации для латерализации опухоли используют селективный забор крови из надпочечниковых вен с выявлением градиента альдостерона. Отсутствие градиента альдостерона при доказанном первичном гиперальдостеронизме считается веским аргументом в пользу двусторонней гиперплазии клубочковой зоны (идиопатический гиперальдостеронизм).

Ангиографическое исследование с селективным забором крови для исследования АКТГ на разных уровнях венозной системы представляет ценность для поиска источника гиперпродукции АКТГ при АКТГ-эктопированном синдроме.

7.4. Классификация заболеваний надпочечников

Число заболеваний коры надпочечников весьма значительно. При этом, помимо состояний, сопровождающихся гипер- и гипофункцией, в патологии надпочечников в отличие от других желез внутренней секреции выделяется группа заболеваний, характеризующихся дисфункцией органа. При дисфункции коры надпочечников имеют место избыточная продукция одних гормонов и недостаточная — других. Общепринятая классификация заболеваний надпочечников в настоящее время отсутствует. В соответствии с классификацией заболевания надпочечников подразделяются по функциональному состоянию органа: гиперфункция, гипофункция, дисфункция.

Классификация заболеваний надпочечников

I. Заболевания коры надпочечников

1. Тотальный гиперкортицизм

- Болезнь Иценко—Кушинга (центральная, АКТГ-зависимая форма синдрома Кушинга)
- Синдром Иценко—Кушинга, вызванный кортикостеромой (злокачественной кортикостеромой) надпочечника (АКТГ-независимый синдром Кушинга)
- Синдром Иценко—Кушинга, вызванный опухолью, продуцирующей АКТГ-подобные вещества или кортиколиберин (АКТГ-зависимый эктопированный синдром Кушинга)
- Автономная макронодулярная гиперплазия коры надпочечников

2. Парциальный гиперкортицизм

- Андростерома (злокачественная андростерома) — вирилизирующая опухоль коры надпочечника
- Первичный гиперальдостеронизм
- Кортикоэстрома (злокачественная кортикоэстрома) — феминизирующая опухоль коры надпочечника
- Смешанные опухоли коры надпочечника

3. Дисфункция коры надпочечников

- Дефицит StAR-протеина (липоидная гиперплазия коры надпочечников, синдром Прадера)
- Дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы (3 β -HSD)
- Дефицит P450c17 (17 α -гидроксилазы/C17-20-лиазы; синдром Биглиери)

- Дефицит P450c21 (21-гидроксилазы): сольтерияющая, простая вирильная и неклассическая (постпубертатная) формы
- Дефицит P450c11 (11 α -гидроксилазы)

4. Гипокортицизм

- Первичная надпочечниковая недостаточность
- Центральные формы надпочечниковой недостаточности (вторичный и третичный гипокортицизм)
- Изолированный гипоальдостеронизм

5. Гормонально-неактивные опухоли надпочечников (инсиденталомы)

II. Феохромоцитома

7.5. Синдром Кушинга

Синдром Кушинга (гиперкортицизм) — клинический синдром, обусловленный эндогенной гиперпродукцией или длительным экзогенным введением кортикостероидов. Впервые клиническая картина эндогенного гиперкортицизма была описана в 1912 г. Гарвеем Кушингом (1864—1939), после чего через 20 лет заболевание было обозначено автором как «полиглангулярный синдром», который был связан с гипофизарной дисфункцией (гипофизарный базофилизм).

В 20-е годы текущего столетия русским невропатологом Н.М. Иценко (1884—1954) описаны два случая клинического симптомокомплекса, который он связывал с поражением межуточно-гипофизарной области. По мнению одних исследователей, описание Н.М. Иценко полностью идентично симптомокомплексу гиперкортицизма, по мнению других, скорее напоминает так называемый пубертатно-юношеский диспитуитаризм. С позиции господствующего в русской медицине начала и середины XX века учения И.П. Павлова о нервизме, последователем которого считался Н.М. Иценко, основное значение в патогенезе гипофизарного гиперкортицизма придавалось именно гипоталамическим расстройствам, которые приводили к вторичным гормональным сдвигам. Исследования последних десятилетий отодвинули гипоталамическую теорию на второй план по отношению к гипофизарной. Тем не менее с 40-х годов по настоящее время в отечественной эндокринологии продолжают использоваться термины «болезнь» и «синдром Иценко—Кушинга».

К л а с с и ф и к а ц и я. Уточнение механизмов функционирования системы гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников, накопление знаний о различных причинах гиперкортицизма привели к тому, что в разные периоды термин «синдром Кушинга» означал различные формы болезни. Первое, исторически сложившееся употребление термина относится к клиническому симптомокомплексу независимо от вызвавшей этот симптомокомплекс причины. В дальнейшем термин «болезнь Иценко—Кушинга» (БИК) был жестко закреплен за гипоталамо—гипофизарно—надпочечниковым заболеванием, а термин «синдром Иценко—Кушинга» (СИК) — за отдельными формами гиперкортицизма (кортикостерома, аденома, эктопическая кортизолпродуцирующая опухоль гонад, экзогенный гиперкортицизм), которые протекают без вовлечения всех звеньев системы. В последние годы вновь появилась тенденция широко применять термин «син-

дром Кушинга» для обозначения всех форм гиперкортицизма с уточнением его конкретного механизма (АКТГ-зависимый СИК, экзогенный СИК и т.д.). Именно с этим связано использование сразу нескольких классификаций тотального гиперкортицизма.

В первом варианте классификации, который наиболее широко используется в клинической практике, в первую очередь выделяются понятия «болезнь» и «синдром» Кушинга.

I. Болезнь Иценко—Кушинга (БИК) — нейроэндокринное заболевание, патогенетической основой которого является формирование кортикотропиномы или гиперплазии кортикотрофов гипофиза, сочетающееся с повышением порога чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к ингибирующему влиянию глюкокортикоидов, что приводит к нарушению суточной динамики секреции АКТГ с развитием вторичной двусторонней гиперплазии коры надпочечников и клинически проявляется синдромом тотального гиперкортицизма.

II. Синдром Иценко—Кушинга (СИК).

1. Опухоль:

- надпочечника (кортикостерома, злокачественная кортикостерома, аденома, аденокарцинома);
- эктопическая (АКТГ- или КРГ-продуцирующая опухоль);
- гонад (липидно-клеточные опухоли).

2. Двусторонняя (реже односторонняя) АКТГ-независимая нодулярная гиперплазия коры надпочечников.

3. Прием с лечебной целью глюкокортикоидов или, реже, препаратов АКТГ (ятрогенный или экзогенный СИК).

Другой вариант классификации основан на том, вызван или нет синдром гиперкортицизма гиперпродукцией АКТГ, при этом все состояния обозначаются как синдром Кушинга.

I. АКТГ-зависимый синдром Кушинга.

1. Кортикотропинома гипофиза.
2. Эктопированный АКТГ-синдром, или синдром эктопической (вне-гипофизарной) продукции АКТГ (или АКТГ-подобных субстанций), а также кортиколиберина опухолями (мелкоклеточный рак бронха, тимомы, опухоль поджелудочной железы).
3. Экзогенное введение АКТГ.

II. АКТГ-независимый синдром Кушинга.

1. Экзогенное введение глюкокортикоидов.
2. Аденома (аденокарцинома) коры надпочечников.
3. Нодулярная билатеральная гиперплазия коры надпочечников.

Наиболее частой формой гиперкортицизма является экзогенный гиперкортицизм, вызванный длительным приемом глюкокортикоидов, тогда как наиболее частым вариантом эндогенного гиперкортицизма является болезнь Иценко—Кушинга.

Частота случаев болезни Иценко—Кушинга составляет 2 новых случая в год на 1 млн населения. На каждые 5 случаев БИК приходится 1 случай

кортикостеромы. Как БИК, так и кортикостерома чаще встречаются у женщин (примерное соотношение 8:1). Болеют в основном лица в возрасте 20—40 лет. Синдром эктопической продукции АКТГ встречается примерно у 15 % больных с эндогенным гиперкортицизмом, наблюдается он в более старшем возрасте 40—60 лет, чаще у мужчин (соотношение 1:3). Двусторонняя АКТГ-независимая нодулярная гиперплазия отмечается в основном в детском и юношеском возрасте, и при этой форме (единственной из всех форм гиперкортицизма) происходит семейное накопление случаев заболевания, чаще поражаются сибсы.

Тотальный гиперкортицизм у детей является чрезвычайной редкостью, при этом в отличие от взрослых доминируют опухоли коры надпочечника, а среди них злокачественные кортикостеромы.

Этиология и патогенез. Если этиология и патогенез синдрома Кушинга, обусловленного внегипофизарными опухолями, будь то кортикостерома или АКТГ-продуцирующая опухоль, в общих чертах представляются понятными (точнее, они аналогичны этиологии и патогенезу опухолей в целом), то для болезни Кушинга эти вопросы остаются предметом дискуссий.

В настоящее время наиболее принята гипофизарная теория, согласно которой морфологическим и патогенетическим субстратом БИК является аденома гипофиза (в 90 % случаев микроаденома — опухоль диаметром менее 1 см). Аденома представляет собой моноклональную опухоль, причиной образования которой является локальная мутация, приводящая к гиперплазии кортикотрофов, которая в ряде случаев не доходит до стадии микроаденомы. Значительно реже встречается макроаденома.

Как это следует из определения БИК, формирование кортикотропиномы сочетается с нарушением нормального механизма контроля за секрецией АКТГ, при котором повышается порог чувствительности гипофиза к глюкокортикоидам, т.е. несмотря на порой значительную гиперпродукцию кортизола, сочетающуюся с нарушением ритма его секреции, последний не подавляет продукцию АКТГ, как это происходит в норме. Таким образом, имеется нарушение механизма отрицательной обратной связи секреции кортикостероидов. Тем не менее при БИК (в отличие от эктопированного АКТГ-синдрома) продукция АКТГ аденомой гипофиза не полностью автономна. На этом основана большая проба с дексаметазоном, при которой в случае БИК назначение 8 мг дексаметазона приводит к подавлению секреции АКТГ и соответственно секреции кортизола. Нарушение динамики и контроля за секрецией АКТГ при БИК сочетается со снижением дофаминергических влияний гипоталамуса, подавляющих секрецию АКТГ, и повышением серотонинергических влияний. Последний факт лежит в основе гипоталамической теории патогенеза БИК. Кроме того, аргументом в пользу первичного гипоталамического дефекта является нарушение динамики секреции не только АКТГ, но и пролактина и СТГ. Согласно гипофизарной теории, последние нарушения вторичны, что подтверждает восстановление динамики секреции аденогипофизарных гормонов и чувствительности к кортизолу после удаления аденомы или облучения гипофиза протонным пучком.

Этиология и патогенез синдрома Кушинга, обусловленного кортикостеромой и эктопированной АКТГ-продуцирующей опухолью, аналогичны таковым для других опухолей. В первом случае речь идет об опухоли, происходящей из клеток коры надпочечника (преимущественно пучковой зоны), во втором — об опухоли, в которой экспрессирован ген, ответственный за синтез АКТГ/КРГ или АКТГ/КРГ-подобных субстанций, и которая бесконтрольно секретирует указанные продукты в кровь.

Избыток стероидов, наблюдающийся при всех вариантах синдрома тотального гиперкортицизма, ведет к поражению практически всех органов и систем.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. Данные физического обследования больного имеют решающее значение в диагностике тотального гиперкортицизма, однако крайне редко позволяют заподозрить конкретную его форму (болезнь или синдром Кушинга). В ряде случаев, основываясь на данных клинической картины, может быть заподозрен эктопированный АКТГ-синдром.

Ожирение наблюдается у 90 % больных и является одним из ярких клинических признаков. При гиперкортицизме (рис. 7.9) жир откладывается диспластично (кушингоидный тип ожирения): на животе, груди, шее, лице (лунообразное лицо багрово-красного цвета, иногда с цианотичным оттенком, «матронизм») и спины («климактерический горбик»), при этом одновременно имеется атрофия мышц рук («паучьи пальцы») и ног («скошенные ягодицы»). На тыльной стороне кисти жировая клетчатка и кожа заметно истончаются, при других формах ожирения этого не наблюдается. Даже при отсутствии ожирения (у крайне тяжелых больных) имеется перераспределение подкожной жировой клетчатки. Избирательность ожирения объясняют неодинаковой чувствительностью жировой ткани различных частей тела к глюкокортикоидам (рис. 7.10).

Катаболическое действие глюкокортикоидов приводит к атрофии мышц, что особенно заметно на крупных мышцах плечевого пояса и нижних конечностей. Атрофия мышц особенно заметна при попытке больного присесть и встать: оба эти движения будут значительно затруднены, особенно вставание. Атрофия мышц передней брюшной стенки («лягушачий живот») приводит к появлению грыжевых выпячиваний по белой линии живота.

Кожа истончена, имеет мраморный вид с подчеркнутым сосудистым рисунком, сухая, с участками региональной потливости, шелушится. Характерен специфический «овечий» запах. Сочетание прогрессирующего ожирения и распада коллагена кожи объясняет появление полос растяжения — стрий. Стрии имеют багрово-красный или фиолетовый цвет, располагаются на коже живота, внутренней поверхности бедер, молочных желез, плеч, и ширина их может достигать нескольких сантиметров. На фоне лечения заболевания стрии бледнеют. На коже нередко определяются высыпания типа акне, многочисленные мелкие подкожные кровоизлияния.

Гиперпигментация в основном наблюдается при БИК (10 %) и эктопированном АКТГ-синдроме (100 %). В последнем случае меланодермия может быть особенно резко выражена, при этом ожирение, как правило, весьма умеренно, а в ряде случаев вообще отсутствует, как и характерное перераспределение жира. Для эктопированного АКТГ-синдрома характерен выраженный миастенический синдром, связанный с тяжелой гипокалиемией и мышечной дистрофией. Кроме того, гиперпигментация кожи закономерно развивается у пациентов, у которых по поводу БИК была произведена двусторонняя адреналэктомия (синдром Нельсона, см. раздел 7.6).

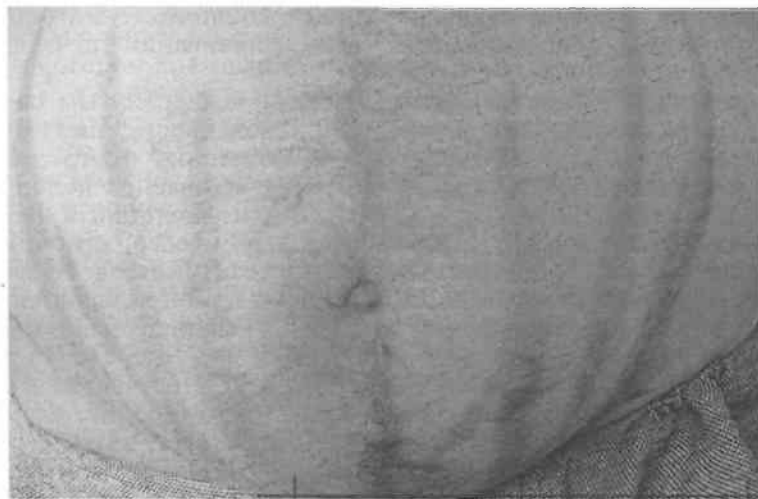
Серьезным осложнением гиперкортицизма, которое, с одной стороны, во многом определяет тяжесть течения заболевания, а с другой — служит важнейшим диагностическим признаком (80—90 %), является остеопороз, развивающийся вследствие разрушения под влиянием глюкокортикоидов белковой матрицы кости с последующим вымыванием кальция. Наиболее выражены изменения в грудном и поясничном отделах позвоночника, сопровождающиеся снижением высоты тел позвонков и компрессионными



Рис. 7.9. Внешний вид больного с синдромом Кушинга.



Рис. 7.10. Ярковыраженная окраска стрий при гиперкортицизме.



переломами (рис. 7.11). На рентгенограмме на фоне выделяющихся концевых пластинок тело позвонка может полностью просвечиваться («стеклянные позвонки»). Переломы очень часто сопровождаются сильными болями, иногда симптомами сдавления корешков спинного мозга. Сочетаясь с атрофией мышц спины, такие изменения часто приводят к сколиозу и кифосколиозу. Если болезнь начинается в детском возрасте, отмечается зна-



Рис. 7.11. Остеопороз грудного и поясничного отделов позвоночника с множественными переломами тел позвонков при синдроме Кушинга.

чительное отставание ребенка в росте в связи с торможением под влиянием избытка глюкокортикоидов развития эпифизарных хрящей.

Избыток кортикостероидов способствует задержке натрия, гипокалиемии, гипокалиемическому алкалозу. Развивается электролитно-стероидная миокардиодистрофия, течение которой усугубляется развитием артериальной гипертензии, преимущественно диастолической по гиперкинетическому типу. Последняя является постоянным и ранним симптомом синдрома Кушинга. Миокардиодистрофия часто проявляется аритмиями (мерцание предсердий, экстрасистолия). В исходе перечисленных процессов неизбежно развивается сердечная недостаточность, которая в большинстве случаев является непосредственной причиной смерти пациентов.

Такие симптомы, как сонливость, полифагия с ночным чувством голода, полидипсия, нарушение терморегуляции, психическая депрессия или агрессивность, индуцированы действием избытка кортикостероидов. Избытком стероидов объясняются также изменения психики больных (от заторможенности и депрессии до эйфории и стероидных психозов). Часто обнаруживается несоответствие скудных жалоб тяжести состояния. В связи с малыми размерами кортикотропином специфические для аденом гипофиза неврологические симптомы (хиазмальные), как правило, не выявляются.

Усиление под влиянием избытка глюкокортикоидов глюконеогенеза и периферической инсулинорезистентности ведет к развитию стероидного сахарного диабета, который в манифестной форме встречается у 10—20 % пациентов. Чаще определяется нарушение толерантности к углеводам. К особенностям стероидного диабета относятся легкость течения и компенсации на фоне диетотерапии и назначения таблетированных сахаропонижающих препаратов, редкое развитие кетоацидоза.

Иммуносупрессивное действие кортикостероидов снижает сопротивляемость организма к инфекции, в том числе специфической. При гиперкортицизме уменьшаются общее число и активность лимфоцитов, происходит общая инволюция лимфоидной ткани. Течение инфекционных процессов в условиях гиперкортицизма становится атипичным, малосимптомным. Катаболическое действие стероидов в сочетании с иммунодефицитом, нарушение толерантности к углеводам определяют вялое и длительное заживление ран при гиперкортицизме, поэтому при нераспознанном гиперкортицизме так опасны операции по поводу паховой грыжи, нефролитиаза и т.д.

Избыток секреции половых стероидов обуславливает у женщин развитие гипертрихоза (избыточный рост волос), гирсутизма (избыточный рост волос по мужскому типу). Вирилизация (гирсутизм в сочетании с гипертрофией клитора и дефеминизацией) чаще наблюдается при смешанных опухолях (кортикоандростеромах), липидно-клеточных опухолях гонад или «чистых» андростеромах. При последних клинические проявления гиперкортицизма отсутствуют. Нарушение под влиянием избытка андрогенов циклического выделения гонадолиберина вызывает развитие аменореи.

После успешного излечения больных с БИК часто развиваются аутоиммунные тиреопатии — аутоиммунный тиреоидит, переходящий в первичный гипотиреоз.

Д и а г н о с т и к а. В диагностическом поиске при синдроме Иценко—Кушинга можно выделить несколько этапов.

1. *Клинический этап.* Включает сбор анамнеза, физическое и рутинное клиническое обследование больного. На этом этапе можно заподозрить, а в большинстве случаев с уверенностью сделать заключение о наличии синдрома гиперкортицизма.

2. *Гормональные исследования.* У пациентов с подозрением на синдром Кушинга вначале необходимо доказать или отвергнуть наличие гиперкортицизма как такового (экскреция свободного кортизола с мочой, малый дексаметазоновый тест). У лиц с доказанным таким образом синдромом тотального гиперкортицизма, а также при явных клинических признаках последнего проводится дифференциальная диагностика для выяснения причин гиперкортицизма: болезнь Иценко—Кушинга, кортикостерома или эктопированный АКТГ-синдром (большая дексаметазоновая проба, уровень АКТГ).

3. *Топическая диагностика.* На этом этапе определяется морфологический субстрат заболевания: аденома гипофиза и двусторонняя гиперплазия коры надпочечников при БИК; кортикостерома надпочечника или АКТГ-продуцирующая эктопированная опухоль при СИК.

Для подтверждения наличия синдрома Иценко—Кушинга в настоящее время основным методом стало определение суточной экскреции свободного кортизола с мочой. Специфичность этого исследования составляет 98 %, чувствительность — 95—100 %. Малая дексаметазоновая проба имеет специфичность всего около 80 % (см. раздел 7.3.2) и используется все реже. Несмотря на высокую специфичность определения суточной экскреции свободного кортизола, необходимо помнить о состояниях, сопровождающихся относительной гиперкортизолемией.

Причины гиперкортизолемии:

- физический стресс (операции, травмы, хронические физические нагрузки, недостаточность питания);
- психический стресс или психические расстройства (госпитализация, злоупотребление или отмена наркотических веществ, алкоголя, депрессия (уни-, биполярная), панические расстройства, нервная анорексия);
- эндокринные (метаболические) расстройства (повышение уровня кортизолсвязывающего глобулина, прием эстрогенов, беременность, тиреотоксикоз), ожирение.

При развернутой клинической картине гиперкортицизма, а также при его подтверждении (повышение экскреции свободного кортизола или положительная малая дексаметазоновая проба) для дифференциальной диагностики болезни и синдрома Иценко—Кушинга проводят большую дексаметазоновую пробу (см. раздел 7.3.2).

Результаты проб с дексаметазоном порой оказываются не так однозначны, т.е. могут противоречить результатам клинической картины и данным других исследований. Типичным примером является синдром эктопической продукции АКТГ (КРГ). В ряде случаев, именно при продукции опухолью КРГ, большая дексаметазоновая проба может быть положительной, т.е. определяется подавление секреции АКТГ. Действительно, стимулируемая опухолью КРГ секреция гипофизарного АКТГ может успешно подавляться большой дозой дексаметазона. Кроме того, если опухоль продуцирует АКТГ, то ее дифференцировка может достигать такой стадии, что между ней и надпочечниками, как между надпочечниками и гипофизом, в норме может установиться регуляторная отрицательная обратная связь. В этой ситуации дексаметазон подавит продукцию как гипофизарного, так и опухолевого АКТГ. При БИК длительная стимуляция АКТГ может привести к формированию аденоматоза коры надпочечников, при этом секреция стероидов постепенно может стать автономной, как при кортикостероме, т.е. большая проба Лидлла будет отрицательной. Таким образом, интерпретация результатов дексаметазоновых проб и гормональных исследований в целом при диагностике синдрома Кушинга должна проводиться в комплексе с анализом данных клинического и инструментального исследований.

В диагностике гиперкортицизма определение уровня АКТГ диагностически значимо только при подозрении на синдром эктопической продукции АКТГ. В этом случае значительное повышение уровня последнего при доказанном описанными методами гиперкортицизме и соответствующей клинической картине подтверждает диагноз, однако отсутствие такого повышения не позволяет этот диагноз отвергнуть.

Инструментальные методы исследования. К косвенным, однако весьма информативным методам диагностики синдрома Кушинга относится рентгенография костей черепа и позвоночника. При подозрении на наличие гиперкортицизма важнейшим признаком является остеопороз грудного и/или поясничного отдела позвоночника. При его обнаружении в сочетании с другими симптомами гиперкортицизма дальнейшее обследование больного может проводиться по укороченной схеме.

Выраженный остеопороз спинки турецкого седла, выявляемый при рентгенокраниографии, при минимальном общем остеопорозе косвенно свидетельствует о наличии микроаденомы гипофиза.

Обследование пациентов с лабораторно подтвержденным гиперкортицизмом обязательно должно включать визуализацию надпочечников и ги-

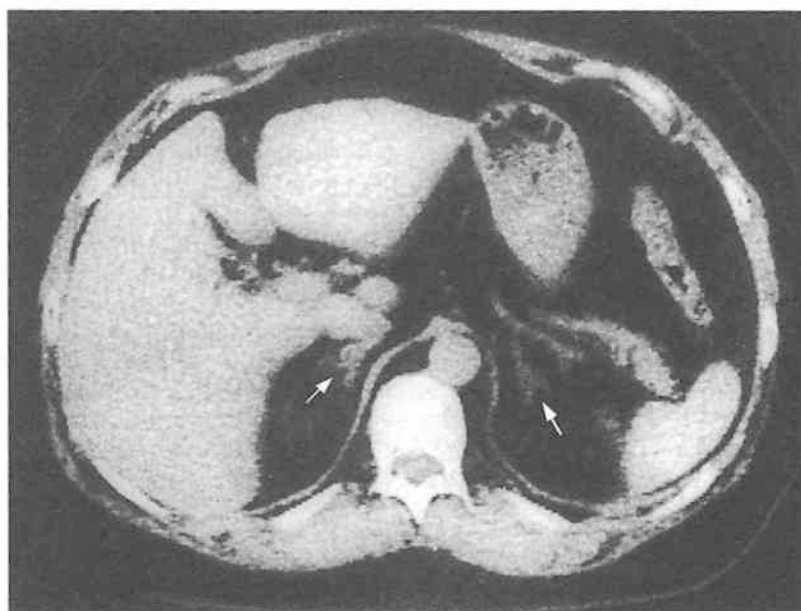


Рис. 7.12. Компьютерная томограмма надпочечников при болезни Иценко—Кушинга. Гиперплазия обоих надпочечников (надпочечники указаны стрелками).

пофиза, что необходимо как для уточнения диагноза, так и для определения тактики лечения.

Методом выбора визуализации аденом гипофиза является МРТ. Для визуализации надпочечников КТ и МРТ имеют одинаковую информативность. При АКТГ-зависимых формах синдрома с помощью обоих указанных методов определяется двусторонняя гиперплазия надпочечников (рис. 7.12). При кортикостероме визуализируется опухоль одного надпочечника и, возможно, гипоплазия другого (рис. 7.13). В большинстве случаев (80 %) при БИК (центральная АКТГ-зависимая форма) при МРТ удается выявить аденому гипофиза.

Весьма информативным для установления окончательного диагноза БИК, а также для латерализации аденомы гипофиза является катетеризация каменистых синусов (рис. 7.14). У пациентов с БИК градиент уровня АКТГ между каменистым и периферическим кровотоком составляет более 2. Чувствительность и специфичность при латерализации процесса достигает 55 и 80 % соответственно (при градиенте между сторонами синуса более 1,4).

Серьезной проблемой может оказаться поиск первичной опухоли при эктопированном АКТГ (КРГ) синдроме. Следует помнить, что наиболее часто опухоль локализуется в грудной клетке (легкие, средостение), реже в ЖКТ, поджелудочной и щитовидной железе. Помимо обычной рентгенографии, при необходимости проводят томографию грудной клетки. Поскольку опухоль по происхождению является апудомой, ее топическая диагностика может быть успешной с помощью скинтиграфии соматостатиновых рецепторов с использованием октреотида (сандостатин) — аналога соматостатина длительного действия, меченного радиоактивным индием

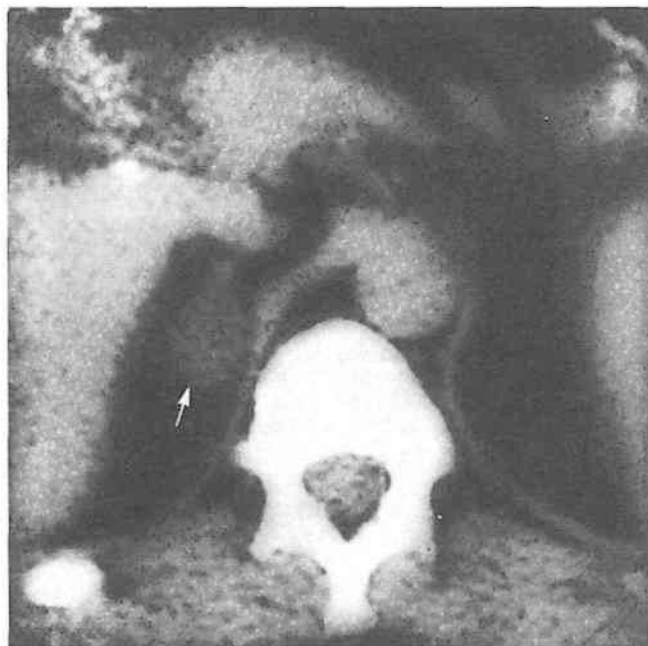


Рис. 7.13. Компьютерная томограмма при кортикостероме правого надпочечника (опухоль указана стрелкой).

(октреоскан). Кроме того, в топической диагностике может помочь определение уровня АКТГ в венозной системе на различных уровнях.

Д и ф ф е р е н ц и а л ь н а я д и а г н о с т и к а. Ошибки в диагностике гиперкортицизма широко распространены и заключаются как в гипердиагностике этого состояния, чаще у больных с юношеским диспитуитаризмом, так и в ошибочной постановке других диагнозов при наличии гиперкортицизма.

Для пациентов с юношеским диспитуитаризмом характерны высокорослость, наличие узких розовых и перламутровых стрий на бедрах, транзиторная артериальная гипертензия. При этом имеется значительная вариабельность симптомов. В наиболее мягкой форме диспитуитаризм пубертатно-юношеского периода является не заболеванием, а крайним вариантом нормы, пограничным состоянием. В самом деле, всем приходилось видеть умеренно полных высокорослых подростков, у которых на фоне занятий физкультурой нормализовалась масса тела, и в дальнейшем они считали себя здоровыми людьми. В то же время прогрессирование ожирения у этих детей приводит к формированию типичного симптомокомплекса, в наиболее тяжелой форме включающего также развитие дисфункции гонад и метаболического синдрома.

Достаточно типична гиподиагностика гиперкортицизма. Примерно 80 % больных с гиперкортицизмом обращаются к эндокринологу впервые на 3—4-м году болезни в тяжелом состоянии, при этом у большинства из них ранее ошибочно диагностировали другие заболевания. Чаще всего отдельные симптомы, такие как ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия и др., воспринимаются как самостоятельные заболевания.

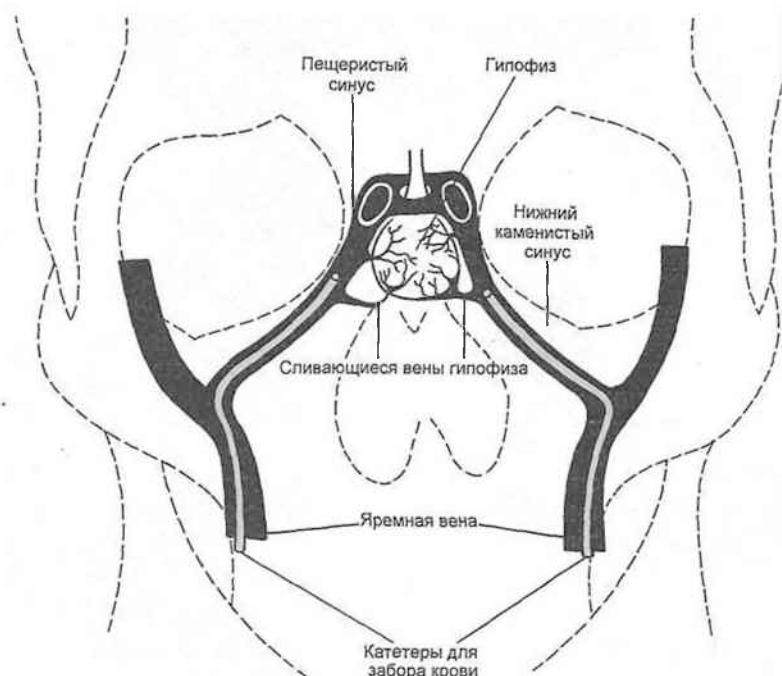


Рис. 7.14. Венозный отток по венам гипофиза, кавернозному и нижнему каменистому синусам. Проведение забора крови из нижнего каменистого синуса путем его катетеризации (схема).

Клинический пример

Женщина 45 лет доставлена в стационар на носилках. Беспокоят головные боли, мелькание «мушек» перед глазами, постоянная жажда, учащенное мочеиспускание, боли в пояснице, резкая слабость, обездвиженность. За последние 5 лет, после прекращения менструаций, заметно изменилась внешность больной: покраснело и округлилось лицо, похудели конечности, увеличился в объеме живот, стала сухой кожа, на которой при малейшем надавливании появляются синяки, поредели волосы на голове. Указанные изменения внешности не беспокоили больную, так как она связывала их с возрастной перестройкой организма. Также «возрастом» объясняла больная прекращение менструаций в 40 лет. «Приливов» не отмечает. Наблюдалась невропатологом в течение 3 лет в связи с болями в пояснице, которые трактовались как «остеохондроз». В течение 2 лет наблюдается терапевтом по поводу артериальной гипертензии (АД 170/100 мм рт.ст.). Полгода назад упала на улице, после чего отмечено значительное усиление болей в позвоночнике, больная лишилась возможности самостоятельно передвигаться.

Данные осмотра: больная выглядит значительно старше своих лет, отмечается перераспределение подкожной жировой клетчатки, ее избыточное отложение в области VII шейного позвонка, в надключичных областях, на груди и животе. Кожа сухая, «мраморная», истончена, множество геморрагий. На бедрах — алые широкие стрии. В легких — везикулярное дыхание, хрипов нет. Границы сердца расширены влево, тоны ритмичные, приглушены. ЧСС 92/мин, АД 190/100 мм рт.ст. В остальном без особенностей. Анализ крови: эритроциты $5,3 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 14,9 г%, лейкоциты $10,2 \times 10^9/л$, палочкоядерных 10 %, сегментоядерных 76 %, лимфоцитов 8 %, моноцитов 2 %, эозинофилов 0, СОЭ 3 мм/ч. Глюкоза 7,7 ммоль/л, суточная глюкозурия 20 г, калий 3,5 ммоль/л, ацетона в моче нет.

Экскреция свободного кортизола с мочой 210 мкг/сут (норма 20—90 мкг/сут). Большая проба Лидлла: исходный уровень кортизола в крови — 550 нмоль/л (норма 200—650 нмоль/л), через 12 ч после назначения 8 мг дексаметазона — 210 нмоль/л.

При рентгенологическом обследовании выявлены компрессионные переломы тел V, VI грудных позвонков, выраженный остеопороз спинки турецкого седла, остеопороз костей позвоночника. При МРТ отмечается увеличение обоих надпочечников.

Предъявленные жалобы больной в сочетании с характерными изменениями внешности позволяют думать о синдроме тотального гиперкортицизма, протекающем с артериальной гипертензией, нарушением толерантности к углеводам, тяжелым остеопорозом (боли в пояснице, обездвиженность, вероятно, в результате компрессионных переломов позвоночника). При осмотре выявлен патогномоничный для тотального гиперкортицизма синдром — широкие алые стрии. При лабораторном исследовании обнаружены как косвенные (эритроцитоз, лейкоцитоз со сдвигом влево, анэозинофилия), так и прямые (повышенная экскреция свободного кортизола) признаки гиперкортицизма. Гипоталамо-гипофизарный генез заболевания (болезнь Иценко—Кушинга) подтверждается положительным большим тестом Лидлла и обнаружением увеличения обоих надпочечников.

Л е ч е н и е. Оптимальным методом лечения болезни Иценко—Кушинга при визуализации аденомы гипофиза является селективная трансфеноидальная аденомэктомия. Частота рецидивов после аденомэктомии относительно низка и, по данным ряда авторов, не превышает 7—10 %. Прогностически благоприятным после аденомэктомии является развитие гипокортицизма, который может сохраняться на период от нескольких месяцев до года. При доказанной БИК и отсутствии данных, подтверждающих наличие аденомы гипофиза, наиболее эффективным является протонотерапия на область гипофиза, которая часто сочетается с односторонней адреналэктомией.

Сразу после постановки диагноза БИК всем пациентам назначаются ингибиторы стероидогенеза как перед операцией, так и до проявления эффекта от протонотерапии. Развития стойкой ремиссии БИК можно ожидать примерно через 1 год после проведения протонотерапии. К ингибиторам стероидогенеза относят препараты орто-пара-ДДД (хлодитан, митотан, лизодрен), аминоглутетимид (ориметен, мамомит, элиптен), кетоконазол (низорал).

Достаточно широко использовавшаяся в прошлом двусторонняя адреналэктомия при БИК сейчас используется все реже. Тем не менее бесспорным показанием для нее является значительная тяжесть гиперкортицизма, который не удается компенсировать никакими имеющимися способами. Двусторонняя адреналэктомия предпринимается при эктопированном АКТГ-синдроме при невозможности обнаружения опухоли, не имеющей видимых метастазов. Осложнением двусторонней адреналэктомии является синдром Нельсона (см. раздел 7.6).

При кортикостероме проводят оперативное удаление пораженного надпочечника с последующей временной заместительной терапией, поскольку в большинстве случаев функция другого надпочечника восстанавливается (в 75 % случаев). При злокачественной опухоли, если метастазов нет или имеются единичные, проводят удаление пораженного надпочечника с последующей терапией хлодитаном.

Лечение больных с эктопированным АКТГ-синдромом нередко представляет большие сложности, связанные в основном с трудностями топической диагностики первичной опухоли и тяжестью гиперкортицизма. При визуализации опухоли проводится хирургическое лечение. При наличии

метастазов удаление основной опухоли неэффективно. Назначается длительная химиотерапия хлодитаном, при необходимости в сочетании с глюкокортикоидами.

Симптоматическая терапия при гиперкортицизме подразумевает назначение гипотензивных препаратов (ингибиторы АПФ, верошпирон), препаратов калия, сахаропонижающих препаратов, а также препаратов для лечения остеопороза (препараты кальция, миакальцик, активные формы витамина D и др.).

Прогноз. При болезни Кушинга, если лечение начато своевременно, прогноз благоприятный, однако при наличии ряда симптомов, в частности остеопороза, необходимо длительное лечение даже после ликвидации гиперкортицизма. При тяжелых, запущенных формах проводят массивную симптоматическую терапию. При синдроме Кушинга, вызванном доброкачественной кортикостеромой, прогноз наиболее благоприятный, хотя восстановление функции второго надпочечника возможно не у всех пациентов. При наличии метастазов прогноз становится сомнительным, в то же время он не безнадежен, поскольку использование химиотерапии хлодитаном иногда приводит к ликвидации метастазов.

7.6. Синдром Нельсона

Синдром Нельсона представляет собой сочетание первичной хронической надпочечниковой недостаточности, развившейся после двусторонней адреналэктомии или длительного лечения хлодитаном (орто-пара-ДДД) болезни Иценко—Кушинга, с кортикотропиновой гипофизы, которая имеет тенденцию к прогрессирующему росту.

Синдром Нельсона развивается у 10—50 % пациентов с БИК после двусторонней адреналэктомии. Этот процент значительно ниже у больных, которые получали протонотерапию на область гипофиза. В последние десятилетия двусторонняя адреналэктомия при БИК проводится относительно редко, поэтому синдром Нельсона встречается нечасто.

Развитие синдрома обусловлено ростом исходно имеющейся при БИК аденомы гипофиза и провоцируется выпадением ингибирующего влияния кортизола на кортикотрофы. Под электронным микроскопом обнаруживаются практически идентичное строение аденом при БИК и синдроме Нельсона. Отличительными особенностями аденомы при синдроме Нельсона является отсутствие цитоплазматических филаментов 1-го типа. Отсутствие филаментов 1-го типа связано с дефицитом глюкокортикоидов, которые ответственны за их формирование. Кроме того, при синдроме Нельсона клетки аденомы отличаются большим клеточным и ядерным полиморфизмом, в них обнаруживается большее число фигур митозов. Последнее и определяет склонность аденомы гипофиза при синдроме Нельсона к агрессивному росту; макроскопически это, как правило, макроаденомы.

Кортикотрофы при синдроме Нельсона сохраняют чувствительность к ингибирующему влиянию кортизола и стимулирующему влиянию вазопрессина. Несмотря на то что синдром Нельсона сопровождается выраженной гиперсекрецией АКТГ (1000—10 000 пг/мл и более), уровень АКТГ не коррелирует с размером аденомы и скоростью ее роста.

Патогенез. Предшествовавшее наличие аденомы при БИК имеет принципиальную роль в патогенезе синдрома Нельсона. Так, при первичном гипокортицизме (болезни Аддисона) развитие вторичных аденом, несмотря на выпадение секреции кортизола, происходит чрезвычайно редко.

Представление о том, что синдром Нельсона развивается только у пациентов, которые не получали адекватной заместительной терапии кортикостероидами, скорее всего, неверно. При БИК аденома гипофиза, которая сохраняет чувствительность к КРГ и вазопрессину, находится под воздействием запредельно высокого уровня кортизола. После двусторонней адреналэктомии пациенты получают обычные заместительные дозы глюкокортикоидов, к которым кортикотрофы аденомы нечувствительны.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. Клинически у больных с синдромом Нельсона, как правило, сохраняются признаки гиперкортицизма. К ним присоединяются такие специфические симптомы, как гиперпигментация кожи и признаки надпочечниковой недостаточности (похудание, слабость). Прогрессирующий рост аденомы может приводить к развитию зрительных нарушений с хиазмальной симптоматикой (бitemпоральная гемианопсия).

Д и а г н о с т и к а. Наличие данных анамнеза о предшествовавшей двусторонней адреналэктомии при лечении БИК, как правило, является основанием для постановки диагноза. Синдром Нельсона необходимо отличать от ятрогенной надпочечниковой недостаточности. В последнем случае аденома гипофиза будет отсутствовать.

Для синдрома Нельсона характерны выраженная гиперсекреция АКТГ, а также другие лабораторные признаки первичного гипокортицизма. Методом выбора при визуализации аденомы гипофиза является МРТ.

Л е ч е н и е. При установлении диагноза синдрома Нельсона, особенно при наличии макроаденомы, лечение должно быть достаточно активным, поскольку опухоль имеет выраженную тенденцию к росту. Методом выбора является трансфеноидальная аденомэктомия. Альтернативный метод лечения — протонотерапия на область гипофиза.

При установлении диагноза синдрома Нельсона для заместительной терапии наиболее целесообразно использовать синтетические кортикостероиды (преднизолон, дексаметазон), которые обладают более сильной АКТГ-подавляющей активностью, чем кортизол и кортизон. При назначении дексаметазона следует помнить, что препарат имеет узкий терапевтический диапазон и на фоне его приема часто развивается передозировка («кушингоидизация»). В связи с этим дексаметазон назначается в минимальной (фоновой) дозе (0,125—0,25 мг) в сочетании с преднизолоном или кортизоном. Во всех случаях необходимо назначение мощного минералокортикоидного препарата 9 α -фторкортизола (кортинеф, флоринеф).

7.7. Гиперальдостеронизм

7.7.1. Первичный гиперальдостеронизм

Первичный гиперальдостеронизм (ПГ) — клинический синдром, развивающийся в результате избыточной продукции альдостерона корой надпочечников и проявляющийся артериальной гипертензией в сочетании с гипокалиемией.

Впервые артериальная гипертензия (АГ), сопровождающаяся гиперпродукцией альдостерона в сочетании с опухолью коры надпочечников, была описана Джеромом Конном в 1954 г. Он достаточно полно рассмотрел 145 случаев этого заболевания, описал клиническую картину и метаболические нарушения, на которые и по сей день опирается диагностика ПГ.

К л а с с и ф и к а ц и я. В настоящее время нет единой общепринятой классификации синдрома ПГ.

Классификация ПГ с учетом нозологического принципа

- Одиночная альдостеронпродуцирующая аденома надпочечника, включая редко встречающуюся ангиотензин II (или ренин)-чувствительную аденому (65 % случаев)
- Идиопатический гиперальдостеронизм (двусторонняя гиперплазия надпочечников с микро- или макронодулярными изменениями или без таковых) (30—40 %)
- Односторонняя надпочечниковая гиперплазия (первичная надпочечниковая гиперплазия)
- Глюкокортикоидподавляемый гиперальдостеронизм (дексаметазонподавляемый гиперальдостеронизм, глюкокортикоидзависимый гиперальдостеронизм, семейный гиперальдостеронизм I типа)
- Альдостеронпродуцирующая карцинома (описано несколько десятков случаев)

Существуют также классификации ПГ по анатомическому и патофизиологическому принципам. Анатомически могут быть выделены опухолевые формы ПГ (аденома и карцинома надпочечников и эктопические неоплазии) и неопухолевые (односторонняя и двусторонняя гиперплазия надпочечников, глюкокортикоидподавляемый гиперальдостеронизм). Патофизиологически выделяют ангиотензин II (или ренин)-чувствительные и ангиотензин II-нечувствительные формы.

Данные о доле первичного гиперальдостеронизма в общей структуре причин артериальной гипертензии достаточно противоречивы, что отражает неоднородность этого синдрома и отсутствие четких критериев диагностики его вариантов. В большинстве руководств, изданных в 60—80-х годах, указывается цифра 0,5—2,0 %. В настоящее время, по мнению большинства исследователей, она не отражает реальной, значительно большей распространенности ПГ, которая, вероятно, составляет до 10 % от всех случаев артериальной гипертензии. Пересмотр таких представлений необходим по следующим причинам, которые в то же время можно рассматривать в качестве факторов гиподиагностики ПГ.

1. Длительное время считалось, что при уровне калия больше 3,5 ммоль/л можно исключить диагноз ПГ. В дальнейшем было установлено, что существует нормокалиемический вариант ПГ, а артериальная гипертензия в сочетании с гипокалиемическим алкалозом, спонтанным или индуцированным диуретиками, характеризует тяжелые формы ПГ.

2. В прошлом широкое использование диуретиков при артериальной гипертензии в целом повышало выявляемость ПГ, поскольку диуретики провоцировали гипокалиемию при латентных формах заболевания. С появлением новых гипотензивных препаратов диуретики стали использоваться реже, что привело к снижению частоты и тяжести гипокалиемии у больных с АГ и, таким образом, уменьшению частоты выявления ПГ.

3. Открытие новых вариантов АГ, в патогенезе которых доминируют нарушения в системе ренин—ангиотензин—альдостерон.

Этиология. Причины ПГ для разных вариантов синдрома различные. Наиболее часто встречается альдостерома — одиночная альдостеронсекретирующая опухоль, нечувствительная к ангиотензину II. Злокачественные альдостеромы встречаются исключительно редко. Опухоль чаще имеет небольшие размеры — до 3 см в диаметре.

Идиопатический первичный гиперальдостеронизм (ИПГА) характеризуется неопухоловой двусторонней гиперплазией клубочковой зоны коры надпочечников с микро- или макронодулярными изменениями или без таковых. ИПГА является вторым по распространенности вариантом синдрома ПГ и составляет 30—40 % всех случаев ПГ. Принципиальным отличием ИПГА является сохраненная чувствительность гиперплазированной клубочковой зоны к стимулирующему влиянию ангиотензина II. Этиология заболевания не установлена, так как ни один из известных стимуляторов секреции альдостерона не вызывает в эксперименте гиперплазии клубочковой зоны.

Первое сообщение о случае наследственного неопухолового первичного гиперальдостеронизма, излеченного глюкокортикоидами, появилось в 1966 г. С тех пор было описано большое количество случаев этого заболевания, объяснен его патогенез — повышение чувствительности клубочковой зоны к АКТГ и подавление продукции альдостерона дексаметазоном, но специфический генетический дефект был выявлен лишь недавно. При глюкокортикоидподавляемом гиперальдостеронизме образуется «дефектный» фермент в результате неравного кроссинговера генов 11 β -гидроксилазы и альдостеронсинтазы. Оба эти гена расположены на хромосоме 8 и примерно на 90 % гомологичны. В норме ген, кодирующий альдостеронсинтазу, экспрессируется только в клубочковой зоне, и только в этой зоне синтезируется альдостерон.

Регулируются эти два гена по-разному: ген 11 β -гидроксилазы экспрессируется под действием АКТГ, тогда как главными стимуляторами экспрессии гена альдостеронсинтазы являются ангиотензин II и ионы калия. «Дефектный» ген образован 5'АКТГ-чувствительной регуляторной областью гена 11 β -гидроксилазы и 3'-последовательностью нуклеотидов, кодирующих альдостеронсинтазу. В результате этой мутации пучковая зона, главным регулятором которой является АКТГ, приобретает способность синтезировать альдостерон.

В добавок к избыточной секреции альдостерона пучковая зона при глюкокортикоидподавляемом гиперальдостеронизме продуцирует большое количество 18-оксокортизола и 18-гидроксикортизола, которые образуются из 11-дезоксикортизола под действием «дефектного» фермента. При альдостеронпродуцирующей аденоме также синтезируется избыточное количество этих метаболитов кортизола. Но уровень 18-оксокортизола и 18-гидроксикортизола при этих заболеваниях различен: при глюкокортикоидподавляемом гиперальдостеронизме их уровень в 20—30 раз выше нормы, при альдостеронпродуцирующей аденоме он лишь умеренно повышен.

Патогенез. Избыточная секреция альдостерона приводит к повышению уровня натрия в сыворотке крови и к повышенному выведению калия с мочой — гиперкалиурии. Возникшая тяжелая гипокалиемия обуславливает вторичное поражение почечных канальцев. Потеря калия приводит к понижению количества внутриклеточной концентрации этого иона и к частичному замещению его водородными ионами из внеклеточной жидкости, в результате чего повышается выведение хлора с мочой. Это обуславливает развитие гипохлоремического алкалоза. Вследствие повреждения почечных канальцев при длительной гипокалиемии утрачивается спо-

способность почек концентрировать мочу, в результате этого развиваются полиурия, полидипсия и гипостенурия. В связи с низким уровнем калия в сыворотке уменьшается эффект антидиуретического гормона на реабсорбцию воды в почечных канальцах, в результате чего усиливается полиурия. Вследствие гипернатриемии происходит задержка воды и развивается гиперволемия, в результате чего возникает артериальная гипертензия.

Несмотря на избыточную реабсорбцию натрия в почечных канальцах, при ПГ никогда не развиваются отеки. Это объясняется феноменом «ускользания от альдостерона» (англ.: «aldosterone escape»). Вначале повышение уровня альдостерона в плазме крови приводит к повышению минутного объема сердца в результате задержки жидкости и натрия. После этого развивается артериальная гипертензия и как следствие — гипертензионный диурез.

У пациентов с ПГ, помимо риска развития осложнений, обусловленных артериальной гипертензией как таковой, имеется высокий риск развития специфического для гиперальдостеронизма осложнения — альдостерониндуцированной гипертрофии миокарда.

Таким образом, нормализация артериального давления при ПГ без снижения уровня альдостерона все равно приводит к развитию сердечно-сосудистых осложнений.

Микроскопическое исследование мышц у больных с первичным гиперальдостеронизмом выявило дегенеративные изменения в виде частичной потери поперечной исчерченности и клеточной инфильтрации.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. В клинической картине ПГ можно выделить две основные группы симптомов. К первой группе можно отнести проявления и осложнения артериальной гипертензии. Вторая группа симптомов более специфична и обусловлена гипокалиемией. Здесь выделяют почечные и нейромышечные симптомы. Клинически выраженная гипокалиемия встречается достаточно редко и часто свидетельствует о необратимых изменениях в почках и сердечно-сосудистой системе. На первый план всегда выходит тяжелая артериальная гипертензия. При классическом манифестном ПГ можно выделить три основных варианта течения заболевания.

Первый вариант, наиболее часто встречающийся, характеризуется постоянной гипертензией в сочетании с кризами, во время которых наряду с общеизвестными симптомами гипертонического криза имеют место нервно-мышечные расстройства в виде мышечного дискомфорта, адинамии, появления парестезий, иногда судорог в конечностях.

При втором варианте высокая артериальная гипертензия протекает без кризов, больные постоянно ощущают мышечную слабость, иногда усиливающуюся.

Третий вариант течения заболевания характеризуется транзиторной гипертензией, когда во время приступов резко повышается артериальное давление, которое не превышает нормальных величин в межприступном периоде. Возникают мышечные боли, судороги, парестезии. Подобные состояния напоминают приступы у больных с феохромоцитомой, хотя и имеют некоторые отличия. Так, при первичном гиперальдостеронизме потливости во время криза выражена не столь резко, как при феохромоцитоме. Чаше наблюдаются брадикардия, в то время как приступ феохромоцитомы, как правило, сопровождается учащением пульса. Нарушение углеводного обмена у больных с альдостеромой возникает достаточно редко.

Недостаток калия в организме приводит к тяжелым нарушениям функций нервной и сердечно-сосудистой системы и почек.

Нейромышечные расстройства. Частым симптомом ПГ являются жалобы на мышечную слабость. Все больные жалуются на быструю утомляемость и снижение работоспособности. Большинство больных ощущают мышечную слабость постоянно, у других она развивается внезапно в результате напряженной мышечной работы или же без какой-либо видимой причины. При тщательно собранном анамнезе иногда удается установить провоцирующие факторы, вызывающие судороги.

Изменения сердечно-сосудистой системы. Введение различных гипотензивных препаратов, как правило, не приводит к стойкому снижению артериального давления. Гипертонические кризы могут провоцироваться приемом некалийсберегающих диуретиков, которые назначаются при артериальной гипертензии. Иногда кризы сопровождаются нарушением мозгового кровообращения, временной потерей зрения.

К изменениям ЭЭГ, характерным для гипокалиемии, относятся снижение, уплощение или инверсия зубца *T*, снижение сегмента *ST*, удлинение интервала *Q-T*, появление зубца *U*.

Помимо изменений, свойственных гипокалиемии, на ЭКГ при первичном гиперальдостеронизме выявляются признаки гипертрофии миокарда левого желудочка.

Нарушения деятельности почек. Потеря калия организмом у больных с альдостеромой непосредственно связана с нарушением деятельности почек. Клетки канальцев в результате потери калия и накопления натрия и воды подвергаются дистрофическим изменениям. Полиурия и полидипсия являются частыми, но не постоянными симптомами альдостеромы. Характерной особенностью полиурии у больных с альдостеромой является усиленное выделение мочи в ночное время — никтурия. Ночной диурез обычно преобладает над дневным. Достаточно специфическим признаком альдостеромы может считаться щелочная реакция мочи.

Д и а г н о с т и к а и д и ф ф е р е н ц и а л ь н а я д и а г н о с т и к а. В диагностике синдрома ПГ необходимо выделить три этапа.

1. Скрининговое обследование пациентов с артериальной гипертензией для исключения первичного гиперальдостеронизма.
2. Диагностика синдрома ПГ.
3. Диагностика нозологической формы ПГ.

Скрининговое обследование подразумевает как минимум двукратное определение уровня калия в крови у всех пациентов с артериальной гипертензией. Особое внимание следует обращать на молодых пациентов и больных со стабильной диастолической гипертензией, устойчивой к терапии гипотензивными препаратами.

При ПГ легкого течения уровень калия в крови может быть не ниже 3,5—3,6 ммоль/л, однако, как правило, он ниже 3 ммоль/л, а в ряде случаев ниже 2—2,5 ммоль/л. Гормональное исследование для исключения первичного ПГ показано пациентам с артериальной гипертензией, у которых уровень калия в плазме крови ниже 3,7 ммоль/л.

Диагноз ПГ подтверждается обнаружением низкого уровня ренина (активности ренина плазмы) и высоким уровнем альдостерона в крови или экскреции его метаболитов. Диуретики и ингибиторы АПФ необходимо отменить как минимум за 2 нед, а спиронолактон (верошпирон) — за 4 нед до этого исследования.

Не менее информативным, чем определение уровня альдостерона в крови, является исследование суточной экскреции с мочой альдостерон-18-глюкуронида — метаболита альдостерона.

Результаты указанных исследований позволяют отличить ПГ от гипертонической болезни, но не дают возможности дифференцировать различные формы синдрома.

При сомнительных результатах описанных исследований целесообразно провести пробу с нагрузкой натрием (пробы с изотоническим раствором хлорида натрия).

У пациентов с первичным гиперальдостеронизмом уровень натрия в плазме крови, несмотря на высокую концентрацию альдостерона, как правило, не превышает верхней границы нормы (феномен «ускользания»). В норме при внутривенном введении изотонического раствора хлорида натрия уровень альдостерона снижается. При ПГ нагрузка натрием не приводит к соответствующему снижению концентрации альдостерона в плазме крови.

Наиболее распространен следующий протокол теста: пациенту, находящемуся в горизонтальном положении на протяжении не менее 4 ч, вводят 2 л 0,9 % раствора NaCl. Уровень альдостерона в плазме выше 5–10 нг/дл (138–276 пкмоль/л) свидетельствует об автономности секреции альдостерона.

Этот тест также не позволяет дифференцировать различные варианты синдрома ПГ.

Следующим этапом после подтверждения наличия синдрома ПГ является установление его нозологической формы. Принципиальность этого этапа диагностики состоит в том, что хирургическое удаление одного надпочечника при односторонней патологии дает хороший шанс на излечение гипертензии, тогда как адреналэктомия при двустороннем поражении обычно безрезультатна или приводит только к небольшому улучшению. Наиболее простым методом дифференциальной диагностики альдостеромы и ИПГА является маршевая проба (см. раздел 7.3.2). В основе ее лежит различная чувствительность коры надпочечников к стимулирующему действию ангиотензина II при этих двух нозологиях. Наиболее часто альдостеронпродуцирующая аденома нечувствительна к ангиотензину II и чувствительна к изменению уровня АКТГ, хотя длительное подавление секреции АКТГ дексаметазоном не приводит к коррекции гиперсекреции альдостерона. Наоборот, при ИПГА обычно повышена чувствительность надпочечников к ангиотензину II даже при очень низкой активности ренина плазмы. Следует еще раз подчеркнуть отсутствие информативности маршевой пробы в дифференциальной диагностике ИПГА и эссенциальной артериальной гипертензии.

Для дифференциальной диагностики ИПГА и альдостеромы может быть использовано определение уровня 18-гидроксикортикостерона (18-ГКС), который является одним из промежуточных соединений синтеза альдостерона из дезоксикортикостерона под действием альдостеронсинтазы. Уровень 18-ГКС у пациентов с альдостеронпродуцирующей аденомой, нечувствительной к ангиотензину II, обычно превышает 50 нг/дл, а чаще выше 100 нг/дл. При ИПГА уровень 18-ГКС в плазме ниже 100 нг/дл (как правило, не превышает 50 нг/дл). Избыточная концентрация в плазме 18-ГКС при альдостероме по сравнению с ИПГА с сопоставимым уровнем альдостерона может быть объяснена ко-экспрессией альдостеронсинтазы и 11 β -гидроксилазы в опухолевой ткани.

Для нечувствительной к ангиотензину II альдостеромы, а также для глюкокортикоидподавляемого гиперальдостеронизма характерно повышение экскреции с мочой 18-оксокортизола и 18-гидроксикортизола, чего не наблюдается при ИПГА. Продукция этих гибридных стероидов связана с



Рис. 7.15. Альдостерома левого надпочечника (компьютерная томограмма). Опухоль указана стрелкой.

тем, что в опухолевой ткани происходит ко-экспрессия генов, кодирующих ферменты альдостеронсинтазу и 17α -гидроксилазу, в результате чего опухоль приобретает способность синтезировать кортизол, который под действием альдостеронсинтазы превращается в 18-оксокортизол и 18-гидроксикортизол. Экскреция с мочой 18-оксокортизола более 15 мг/сут и 18-гидроксикортизола более 60 мг/сут позволяет с высокой вероятностью отличить аденому от гиперплазии.

Наиболее высокого уровня экскреция гибридных стероидов достигает при глюкокортикоидподавляемом гиперальдостеронизме. Диагностика данной формы ПГ затруднена в связи с тем, что исследование экскреции гибридных стероидов не получило широкого распространения. В этой ситуации, а именно при лабораторно подтвержденном ПГ, отсутствии аденомы и нодулярной гиперплазии (по данным КТ), а также при отсутствии латерализации поражения (по данным катетеризации надпочечниковых вен), особенно при наличии артериальной гипертензии в семейном анамнезе рекомендуется пробное лечение дексаметазоном (по 0,5—1 мг 2 раза в день).

Принципиальную роль в дифференциальной диагностике различных форм ПГ играют инструментальные методы исследования.

При наличии лабораторно доказанной альдостеронпродуцирующей аденомы КТ позволяет ее визуализировать примерно в 90 % случаев (рис. 7.15). При идиопатическом ПГ надпочечники не изменены либо имеются мелкоузелковые образования (по данным КТ). При глюкокортикоидподавляемом гиперальдостеронизме при компьютерной томографии, как правило, определяются двусторонние узелковые изменения.

Если наличие ангиотензин II-независимого ПГ подтверждено лабораторно, а при КТ в надпочечнике определяется узел с пониженной плотностью или даже крупная опухоль, может быть установлен диагноз альдостеромы.

Если у пациента при наличии образования в надпочечниках выявлена чувствительность к ангиотензину II по данным маршевой пробы и имеется нормальный уровень 18-гидроксикортикостерона, необходимо помнить, что это может быть ИПГА с нефункционирующей аденомой или ИПГА с макронодулярной гиперплазией с одной стороны и микронодулярной гиперплазией — с противоположной.

Диагноз также проблематичен, если по результатам лабораторных исследований предполагается наличие альдостеронпродуцирующей аденомы (классической, ангиотензин II-независимой), а на КТ объемного образования в надпочечниках не выявляется. Наиболее частой причиной таких расхождений является альдостерома малых размеров, но в данном случае возможно также наличие односторонней надпочечниковой гиперплазии. Такие расхождения между результатами лабораторных исследований и данными КТ лучше всего разрешить с помощью катетеризации надпочечниковых вен.

Обнаруженные на КТ двусторонние узловые образования в надпочечниках могут представлять собой не макронодулярную гиперплазию, а являться истинной двусторонней аденомой. Двусторонняя надпочечниковая аденома считается очень редким заболеванием; гистологически ее трудно дифференцировать от макронодулярной гиперплазии. При обнаружении на КТ узловых образований в обоих надпочечниках следует проводить дифференциальный диагноз между ИПГА, односторонней аденомой с контралатеральной инсиденталомой и двусторонней надпочечниковой аденомой. Катетеризация надпочечниковых вен помогает установить наличие только односторонней альдостеромы с контралатеральной инсиденталомой.

МРТ не имеет каких-либо преимуществ перед КТ в диагностике объемных образований надпочечников, поэтому в целях экономии средств для визуализации надпочечников предпочтительнее использовать компьютерную томографию.

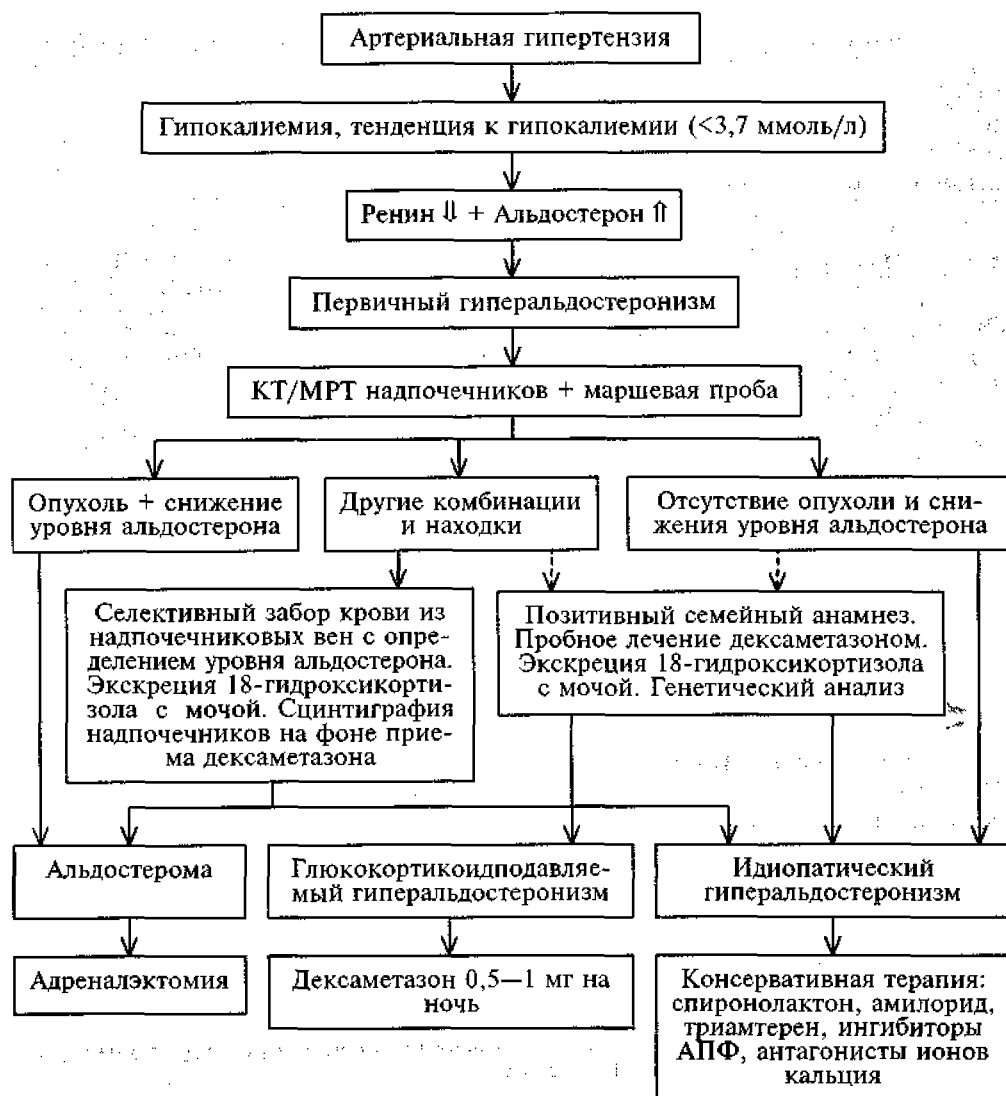
Таким образом, в нозологической диагностике синдрома первичного гиперальдостеронизма КТ не имеет самостоятельного значения и ее данные должны интерпретироваться с учетом результатов лабораторных исследований (схема 7.3).

Исследование уровня секреции альдостерона путем катетеризации надпочечниковых вен играет важную роль в диагностике альдостеронпродуцирующей аденомы, первичной надпочечниковой гиперплазии и ИПГА. При этом исследовании определяется соотношение альдостерон/кортизол в нижней полой вене и в обеих надпочечниковых венах. Результаты интерпретируют следующим образом:

- 5-кратное увеличение соотношения альдостерон/кортизол с одной стороны окончательно подтверждает диагноз альдостеромы;
- 3-кратное увеличение этого соотношения с одной стороны — диагноз альдостеромы считается вероятным;
- менее чем 3-кратное увеличение данного показателя, вероятно, свидетельствует о наличии ИПГА.

Л е ч е н и е. Лечение больных с альдостеронпродуцирующей аденомой подразумевает адреналэктомию. В связи с длительным подавлением секреции ренина и ангиотензина II клубочковая зона контралатерального надпочечника находится в состоянии гипотрофии. Для того чтобы избежать раз-

С х е м а 7.3. Алгоритм диагностики и лечения первичного гиперальдостеронизма



вития послеоперационного вторичного гипоальдостеронизма (гипотензия, гиперкалиемия), рекомендуется предоперационная подготовка спиронолактоном (200—400 мг/день) на протяжении 1—2 мес. При развитии такого осложнения рекомендуется назначение 9α -фторкортизола. В назначении глюкокортикоидов больные, как правило, не нуждаются.

После успешной адреналэктомии по поводу альдостеромы у $\frac{2}{3}$ пациентов в течение нескольких недель нормализуется артериальное давление. У 20 % больных отмечаются улучшение и повышение эффективности гипотензивных препаратов. В остальных случаях артериальная гипертензия сохраняется в связи с необратимыми изменениями почек.

Больным с ИПГА оперативное лечение не показано. Препаратом выбора при этой форме ПГ, а также при неоперабельной альдостероме является спиронолактон. При необходимости дополнительно могут быть назначены калийсберегающие диуретики (амилорид 5—20 мг/сут, триамтерен 50—200 мг/сут), а также другие гипотензивные препараты (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов). При глюкокортикоидподавляемом гиперальдостеронизме показан дексаметазон в дозе 0,5—1 мг/сут на ночь.

7.7.2. Псевдогиперальдостеронизм

Отдельную группу заболеваний, характеризующихся гипертензией с гипокалиемическим алкалозом и низкой, нестимулируемой активностью ренина плазмы, сходных с классическим гиперальдостеронизмом, но характеризующихся низким уровнем альдостерона в плазме крови, объединяют термином «псевдогиперальдостеронизм» (табл. 7.1). Большинство вариантов псевдогиперальдостеронизма встречается очень редко.

Таблица 7.1. Синдромы, имитирующие первичный гиперальдостеронизм

Синдром	Дефицит фермента/биохимический дефект	Гормон, вызывающий АГ	Лечение
СКИМ I типа	11 β -HSD	Кортизол	Дексаметазон
СКИМ II типа	Редукция А-кольца кортизола (?)	Кортизол	Дексаметазон
Злоупотребление лакрицей	11 β -HSD	Кортизол	Отмена приема лакрицы
Врожденный дефицит P450c11	P450c11	ДОК, 11-ДОК	Дексаметазон
Врожденный дефицит P450c17	P450c17	ДОК	Дексаметазон
Синдром Лидлла	β - или γ -субъединица Na-каналов, приводящая к их постоянной активации	—	Амилорид, триамтерен

СКИМ — синдром кажущегося избытка минералокортикоидов.

11 β -HSD — 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа.

ДОК — дезоксикортикостерон.

11-ДОК — 11-дезоксикортизол.

Альдостерон и кортизол имеют одинаковое сродство к минералокортикоидным рецепторам. Функция фермента 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы заключается в превращении кортизола, связавшегося с этим рецептором, в неактивный кортизон. При синдроме кажущегося избытка минералокортикоидов (СКИМ) имеется дефицит этого фермента, что приводит к ослаблению превращения кортизола в кортизон и снижению показателя отношения тетрагидрокортизон/тетрагидрокортизол. Кортизол начинает оказывать минералокортикоидное действие, по силе равное таковому для альдостерона. При этом важно, что объем секреции кортизола превышает секрецию альдостерона в 200 раз. Таким образом, в зависимости от уровня де-

фицита фермента развиваются симптоматика и лабораторные сдвиги, характерные для ПГ при отсутствии гиперсекреции альдостерона.

Дексаметазон путем ингибирования эндогенного АКТГ приводит к подавлению эндогенного кортизола, который по сути и вызывает артериальную гипертензию. Таким образом, прием дексаметазона корригирует электролитные сдвиги и устраняет клинические симптомы гиперминералокортицизма. Прием амилорида или спиронолактонов также корригирует электролитные нарушения и гипертензию.

Этот синдром может быть результатом врожденного дефекта фермента, иногда семейного (СКИМ I типа). Наиболее часто СКИМ развивается при злоупотреблении продуктами, содержащими лакрицу (жевательный табак, цукаты), которая специфически подавляет активность 11β -гидроксистероиддегидрогеназы. СКИМ II типа развивается в результате нарушения периферической метаболизации кортизола, которое, наиболее вероятно, связано со снижением активности 5α -редуктазы. Этот синдром воспроизводится при приеме карбенексолона и может быть обусловлен редукцией стероидного А-кольца кортизола, вследствие чего задерживается его удаление из рецептора. Для лечения СКИМ II типа используются небольшие дозы дексаметазона, которые устраняют все симптомы гиперминералокортицизма.

Синдром Лидлла является аутосомно-доминантным заболеванием, проявляющимся артериальной гипертензией, которая по своему течению напоминает первичный гиперальдостеронизм. Он характеризуется артериальной гипертензией с раннего детства, сопровождающейся гипокалиемией при одновременном снижении активности ренина плазмы и уровня альдостерона.

Синдром Лидлла представляет собой редкую врожденную патологию. Со времени его описания в 1964 г. британским врачом Г. Лиддлом было документально зафиксировано всего несколько десятков случаев данного заболевания.

В основе патогенеза данного синдрома лежит мутация гена (по типу сдвига рамки считывания), кодирующего β - и/или γ -части амилоридчувствительных натриевых каналов почек. Эта мутация обуславливает изменение аминокислотной последовательности белка и постоянную активацию данных структур, что ведет к задержке натрия и выделению калия из организма. Повышение уровня натрия в крови сопровождается повышением объема циркулирующей крови и увеличением артериального давления, что в свою очередь вызывает снижение выработки ренина клетками юкстамедуллярного аппарата почек. Все это приводит к торможению синтеза ангиотензина I, его перехода в ангиотензин II и снижению секреции альдостерона.

При ярко выраженной клинической картине синдром Лидлла, как правило, дебютирует в возрасте от 6 мес до 4—5 лет. В возрасте до полугода он проявляется тяжелой дегидратацией с гипокалиемией, в период от 2 лет — нарастающей гипертензией (систолическое давление достигает 210 мм рт.ст. и более, диастолическое до 130 мм рт.ст. и более), а к 4—5 годам — полидипсией и значительным отставанием ребенка в физическом и психическом развитии. При тяжелом течении заболевания и отсутствии врачебного контроля больные обычно погибают от осложнений, связанных с артериальной гипертензией.

При анализе семейного анамнеза и активном обследовании родственников могут быть обнаружены лица, у которых выявляются лишь легкая гипертензия и гипокалиемия. Такие «мягкие» формы практически всегда расцениваются как гипертоническая болезнь.

Критериями диагноза синдрома Лидлла являются развитие с детства тяжелой артериальной гипертензии, метаболического алкалоза, гипокалиемии и гиперкалиурии, низкий уровень активности ренина плазмы и низкий уровень альдостерона, отставание в психическом и физическом развитии. Наиболее точно диагноз устанавливается с помощью молекулярно-генетического исследования при обнаружении типичных мутаций или биохимического — при выявлении характерной аминокислотной последовательности измененных белков.

Препаратом выбора при лечении больных с синдромом Лидлла является триамтерен, который позволяет существенно снизить артериальное давление и в той или иной степени нормализовать эндокринные и метаболические нарушения, но практически не влияет на отставание ребенка в физическом и психическом развитии. Единственным эффективным методом лечения больных с синдромом Лидлла на сегодняшний день является пересадка почки.

7.7.3. Вторичный гиперальдостеронизм

Вторичный гиперальдостеронизм (ВГ) — повышение плазменного уровня альдостерона, развивающееся в результате активации ренин—ангиотензин—альдостероновой системы при различных нарушениях водно-электролитного обмена или нарушениях метаболизма альдостерона и, как правило, сочетающееся с адекватно повышенным уровнем ренина.

Классификация вторичного гиперальдостеронизма

- Стимуляция системы ренин—ангиотензин—альдостерон:
 - органический вторичный гиперальдостеронизм, сочетающийся с артериальной гипертензией (стеноз почечных артерий, ренинпродуцирующая опухоль почки — ренинома)
 - функциональный вторичный гиперальдостеронизм без артериальной гипертензии (гипонатриемия, гиповолемия, синдром Бартера)
- Относительный вторичный гиперальдостеронизм, развивающийся в результате нарушения метаболизма альдостерона (почечная, сердечная недостаточность, цирроз печени, нефротический синдром)

При вторичном гиперальдостеронизме (в отличие от первичного) сохранены нормальные регуляторные взаимодействия в системе ренин—ангиотензин—альдостерон, т.е. продукция альдостерона происходит не в автономном режиме, а в ответ на стимуляцию ангиотензином II, чему соответствует адекватно повышенный уровень ренина. Маршевая и другие пробы, используемые для исследования автономности секреции альдостерона, при вторичном гиперальдостеронизме отрицательны.

При артериальной гипертензии любого генеза, сердечной недостаточности, стенозе почечных артерий, кровопотере и т.п. снижается перфузионное давление в почке за единицу времени, что является физиологическим стимулом гиперсекреции ренина юктагломерулярным аппаратом. Последнее сопровождается гиперсекрецией альдостерона. Аналогичный механизм лежит в основе развития вторичного гиперальдостеронизма (в ответ на гипернатрийурез) при длительной терапии мочегонными.

Клиническая картина и лечение в каждом случае определяются конкретным заболеванием. Зачастую вторичный гиперальдостеронизм затрудняет подбор гипотензивной терапии при артериальной гипертензии. Как один из вариантов вторичного гиперальдостеронизма рассматривается синдром Бартера.

Впервые синдром был описан американским эндокринологом Фредериком Ф. Бартером в 1962 г. у двух чернокожих пациентов 5 и 25 лет. После этого наблюдали большое число случаев этого заболевания у людей самого разного возраста, однако чаще это заболевание отмечается у детей и подростков (к началу 90-х годов педиатры описали около 40 случаев). Частота синдрома Бартера составляет примерно 1,2 на 1 млн человек. Чаще других заболеванию подвержены лица афрокарибской этнической группы. Мужчины и женщины болеют одинаково часто.

П а т о г е н е з. Синдром Бартера является аутосомно-рецессивно наследуемой тубулопатией, заключающейся в нарушении транспорта ионов хлора в восходящей части петли нефрона (Генле) и секреции ионов калия в дистальной части нефрона, проявляющейся тяжелой гипокалиемией и вторичным гиперальдостеронизмом. Помимо описанных нарушений, определяется гиперпродукция простагландинов. Гиперплазия юкстагломерулярного аппарата и вторичный гиперальдостеронизм развиваются компенсаторно в ответ на полиурию с массивной потерей электролитов и гиповолемию.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. Синдром Бартера манифестирует после рождения и в раннем детском возрасте. У взрослых можно предполагать «мягкие» формы. Клиническими симптомами являются полиурия, дегидратация, выраженная слабость. Возможны судороги, характерно отставание ребенка в физическом развитии. Артериальное давление при синдроме Бартера нормальное. Необходим подробный сбор семейного анамнеза.

Д и а г н о с т и к а. К диагностическим критериям синдрома Бартера относятся гипокалиемия, гипомagneзиемия, гипохлоремический метаболический ацидоз, полиурия с высоким уровнем экскреции калия. Содержание ренина, альдостерона и простагландинов в крови повышено. При биопсии почки выявляется гиперплазия юкстагломерулярного аппарата. Указанные изменения, кроме того, характерны для длительного приема мочегонных препаратов. Такое состояние описывается как синдром псевдо-Бартера у молодых девушек, принимающих мочегонные средства для похудения.

Л е ч е н и е. Для лечения больных с синдромом Бартера используют препараты калия, спиронолактон, триамтерен, амилорид, ингибиторы синтеза простагландинов (наиболее часто — индометацин).

7.8. Гормонально-неактивные опухоли надпочечников (инсиденталомы)

Термином «инсиденталомы» (англ. insident — внезапный, случайный) обозначаются случайно обнаруженные объемные образования. Инсиденталомы являются наиболее частой патологией надпочечников.

На протяжении многих десятилетий надпочечники относились к органам, которые трудно визуализировать. Появление КТ и МРТ, с одной стороны, сыграло принципиальную роль в диагностике заболеваний надпочечников, с другой стороны, широкое использование этих методов привело к тому, что объемные образования стали все чаще обнаруживаться случайно при проведении КТ или МРТ по другому поводу (заболевания органов брюшной полости и забрюшинного пространства).

По секционным данным, нераспознанные опухоли коры надпочечников выявляются в 1,4—8,7 % всех вскрытий. По данным КТ, частота инсиденталом составляет около 0,6—4,4 % всех исследований. В среднем на 300 исследований инсиденталомы будут выявлены в 1 % случаев. Чаще всего эти опухоли небольшого размера (<1 см), в 80 % случаев инсиденталомы имеют диаметр менее 2 см. Карциномы коры надпочечника (см. раздел 7.10) в подавляющем большинстве случаев на момент установления диагноза имеют значительные размеры — более 6 см в диаметре. Частота карцином коры надпочечника составляет всего 1 новый случай на 1,7 млн населения в год. Таким образом, становится понятным, что само по себе случайное выявление объемного образования надпочечника не является показанием для оперативного вмешательства. Летальность после односторонней адреналэктомии составляет 1 %.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. У пациентов с инсиденталомами надпочечников в 56 % случаев выявляется артериальная гипертензия, в 52 % — гиперлипидемия, в 33 % — избыточная масса тела, в 27 % — сахарный диабет II типа. Наиболее часто инсиденталомы обнаруживаются в возрасте 60—70 лет; соотношение больных мужчин и женщин составляет 2:3. При обнаружении инсиденталомы необходим тщательный анализ анамнеза и жалоб пациента, направленный на выявление гормонально-активных опухолей (синдром Кушинга, альдостерома, феохромоцитомы). Отсутствие клинических признаков этих заболеваний не позволяет закончить диагностический поиск.

Следует отметить, что диагноз инсиденталомы целесообразно рассматривать как предварительный. При отсутствии гормональной активности (по данным лабораторных исследований) может быть установлен диагноз гормонально-неактивной опухоли надпочечника. При гормональном и иммуногистохимическом исследовании выясняется, что 78 % инсиденталом оказывается именно гормонально-неактивными опухолями, в 8 % случаев это кортизолпродуцирующие аденомы, примерно по 3 % приходится на феохромоцитомы, кисты надпочечников и миелолипомы; на остальные опухоли (альдостерома, рак, метастазы других опухолей, гипернефромы, ганглионевромы) приходится примерно по 1 % от всех случаев.

При инсиденталомах размерами более 2 см дальнейшее гормональное исследование является обязательным. Поскольку наиболее частым вариантом гормональной активности инсиденталом является субклинический гиперкортизолизм, пациентам показано исследование экскреции свободного кортизола с мочой или проведение малой дексаметазоновой пробы. Принимая во внимание часто бессимптомное течение феохромоцитомы, всем пациентам с инсиденталомами показано исследование суточной экскреции ванилилминдальной кислоты (ВМК) и катехоламинов с мочой. Обязательным является неоднократное исследование уровня калия в плазме крови. В случае длительно существующей артериальной гипертензии в сочетании с нормокалиемией (>3,7 ммоль/л) дальнейшее обследование больного с целью выявления гиперальдостеронизма не показано. При отсутствии соответствующих симптомов дополнительное обследование для диагностики таких редких опухолей, как андростерома (ДЭА, андростендион) и кортикоэстрома (эстрадиол), не показано. До настоящего времени не описаны случаи инсиденталом (при отсутствии симптомов), которые бы в дальнейшем оказывались андростеромами или кортикоэстромами (см. раздел 7.10).

В ряде случаев при инсиденталомах может понадобиться дополнительное визуализационное исследование. КТ и МРТ в большинстве случаев

дают наиболее полную информацию об опухоли. При кистозных изменениях и миелилипомах информативным становится УЗИ, позволяющее выявить характерную эхоструктуру опухоли.

Пункционная биопсия инсиденталом не показана. Полученный материал не позволяет дифференцировать доброкачественные от злокачественных опухолей. Наиболее точно пункционная биопсия новообразования позволяет дифференцировать опухоль самого надпочечника от метастазов других опухолей. Если все-таки решено провести биопсию под контролем УЗИ или КТ, то предварительно надо обязательно исключить феохромоцитому.

Среди других инструментальных методов наиболее информативна сцинтиграфия с метайод-¹³¹I-бензилгуанидином для исключения феохромоцитомы.

Лечение. Оперативное лечение показано в случае выявления гормональной активности опухоли, а также при инсиденталомах размером более 5 см в диаметре. В последнем случае показанием является достаточно высокий риск малигнизации опухоли. Решение вопроса о целесообразности оперативного удаления опухоли размером от 3 до 5 см выносится врачебным консилиумом в зависимости от конкретной клинической ситуации. При опухолях размером до 3 см оперативное лечение не показано. Контрольное динамическое наблюдение (КТ или МРТ) проводится с интервалом: при опухолях размером до 3 см — 1 раз в 6 мес, более 3 см — 1 раз в 3 мес.

7.9. Злокачественные, вирилизующие и феминизирующие опухоли коры надпочечников

Карцинома коры надпочечников является редкой высокозлокачественной опухолью. Частота новых случаев составляет 1 на 1,7 млн в год. Среди всех случаев смерти от злокачественных образований с карциномой надпочечников связано 0,2 % случаев.

Выделяют гормонально-активные и гормонально-неактивные карциномы. При этом, как правило, при детальном гормональном и иммуногистохимическом исследовании выясняется, что большая часть карцином коры надпочечника является гормонально-активными. Прогноз при карциноме надпочечника неблагоприятный: половина пациентов умирают в первые 2 года после установления диагноза.

Этиология и патогенез. Этиология и патогенез рака коры надпочечников аналогичны таковым для других опухолей. Одним из факто-

Онкологическая классификация карциномы коры надпочечника	
Стадия	TNM-классификация
1	T1 N0 M0
2	T2 N0 M0
3	T3 N0 M0 или T1 — T3 N1 M0
4	T1 — T3 N0 — N1 M1
T1 — опухоль до 5 см в диаметре; T2 — опухоль более 5 см; T3 — опухоль с локально-инфильтративным ростом; N1 — поражение регионарных лимфатических узлов; M1 — наличие отдаленных метастазов.	

ров риска является плохо компенсировавшаяся в течение длительного времени врожденная дисфункция коры надпочечников. Продукция кортико-стероидов опухолью в большинстве случаев независима от эффектов АКТГ. Гипогликемический синдром, который нередко развивается при карциноме надпочечника, связан с паракринной продукцией опухолью инсулиноподобного фактора роста II, в результате чего происходит избыточное потребление значительной опухолевой массой глюкозы.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. В большинстве случаев карцинома коры надпочечников диагностируется в возрасте 40—60 лет. У детей карцинома коры надпочечников является наиболее частой причиной развития синдрома Кушинга. В связи с тем что стероидогенез в клетках опухоли в большинстве случаев характеризуется низкой активностью, как правило, опухоль бессимптомно достигает значительных размеров. Обращение пациента к врачу чаще связано с появлением неспецифических симптомов, обусловленных сдавлением окружающих образований, — болей в животе, тошноты, рвоты, похудания, общей слабости. Нередко симптоматика связана с ростом отдаленных метастазов в печень, легкие, кости.

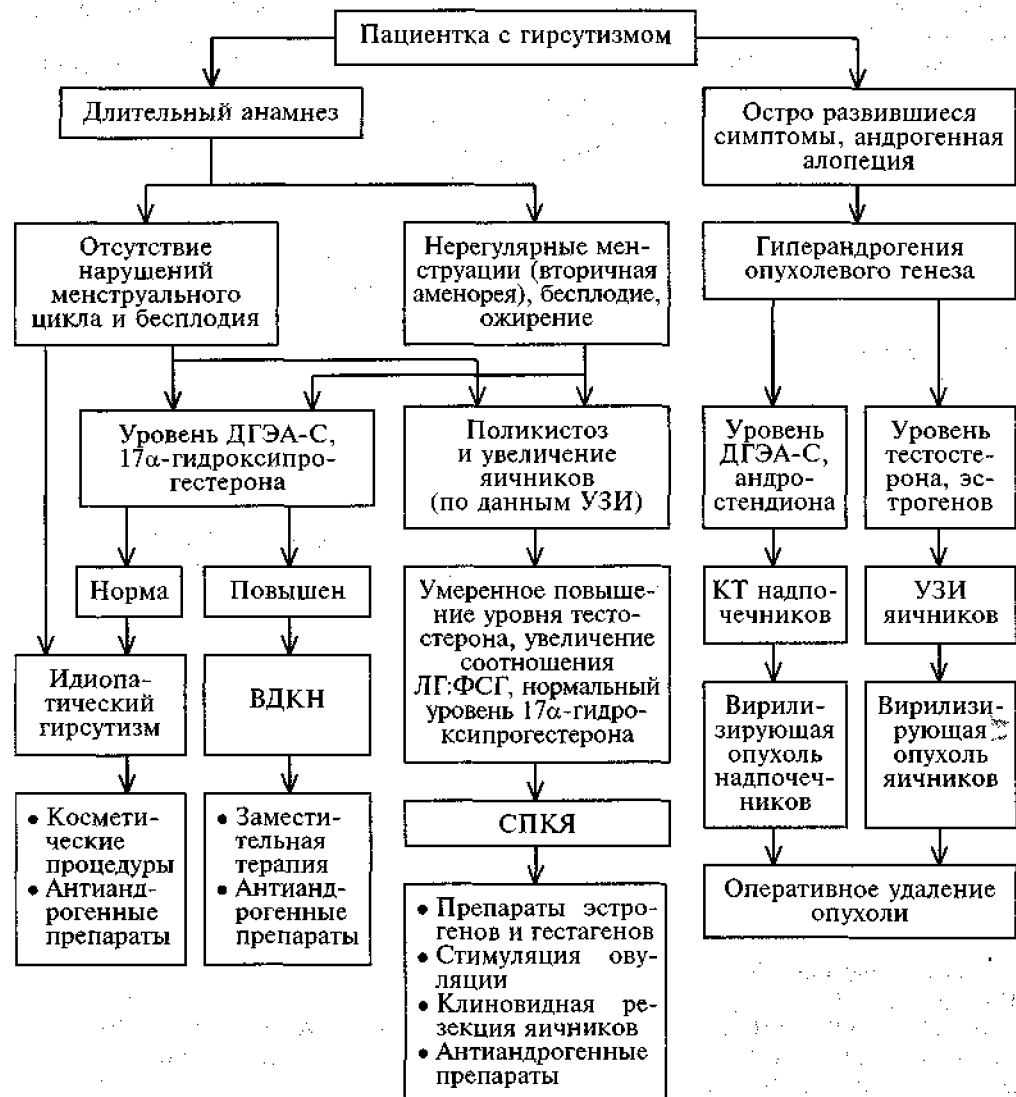
При андрогенпродуцирующих опухолях (андростерома, злокачественная андростерома) симптоматика определяется бесконтрольной продукцией надпочечниковых андрогенов. Андростеромы чаще встречаются у женщин репродуктивного возраста. Крайне редко они наблюдаются у мальчиков-подростков и у девочек в допубертатном возрасте.

Клинические проявления андростеромы у взрослых женщин сводятся к развитию так называемого вирильного синдрома. Последний включает появление гирсутизма, алопеции, андрогенной дерматопатии, олиго- или аменореи, гипертрофии или вирилизации клитора, изменения тембра голоса, инволюции молочных желез, маскулинизации фигуры. Алопеция при вирильном синдроме — симметричная потеря волос в андрогензависимых зонах наиболее выражена в височно-теменной области. Андрогенная дерматопатия характеризуется утолщением кожи, особенно на локтевых сгибах и спине, увеличением сало- и потоотделения, появлением *acne vulgaris*. Обязательным этапом диагностики вирильного синдрома является гинекологический осмотр, при котором особое внимание обращается на состояние клитора, который при вирильном синдроме гипертрофирован или вирилен.

Иногда удается пропальпировать объемные образования яичников, что позволяет дифференцировать гиперандрогению яичникового генеза от надпочечниковой. Но, как правило, даже при развитии выраженной вирилизации опухоли яичников имеют небольшие размеры и не определяются при гинекологическом осмотре.

Следует помнить, что наиболее частой причиной (более 90 % случаев) развития вирильного синдрома является синдром поликистозных яичников (см. главу 8). Последний часто сочетается с ожирением, нарушением менструальной функции, манифестирует в молодом возрасте. Течение заболевания доброкачественное: гирсутизм редко достигает значительной выраженности; такие симптомы, как андрогенная алопеция и изменение тембра голоса, не встречаются. Если у женщины имеется гирсутизм и при этом отсутствует нарушение менструальной и фертильной функций, то в большинстве случаев дальнейшее обследование не показано. Нередко удается выяснить наличие избыточного оволосения у родственниц пациентки (семейная форма идиопатического гирсутизма). Неклассическая (постпубертатная) форма врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) с вирильным синдромом по течению может напоминать синдром поликистозных яичников (схема 7.4).

Схема 7.4. Алгоритм дифференциальной диагностики причин гирсутизма



ДГЭА-С — дегидроэпиандростерона сульфат;
СПКЯ — синдром поликистозных яичников;
ВДКН — врожденная дисфункция коры надпочечников.

Наиболее часто при карциноме надпочечников встречается автономная гиперсекреция глюкокортикоидов с развитием синдрома Кушинга.

Феминизирующие опухоли у мужчин (злокачественная кортикоэстрома) всегда являются злокачественными. Синдром феминизации у мужчин проявляется перераспределением жировой клетчатки по гинеоидному типу, гинекомастией, атрофией яичек, олигоспермией и импотенцией.

Альдостеронпродуцирующая карцинома встречается редко. При крупных опухолях возможно развитие типичного тощакового гипогликемического синдрома.

Редкими новообразованиями надпочечников являются так называемые пирогенные опухоли. Как правило, это крупные (в ряде случаев достигающие нескольких килограммов) злокачественные опухоли, единственным клиническим проявлением которых может быть лихорадка. При этих опухолях, а также при некоторых формах врожденной дисфункции коры надпочечников причиной лихорадки может быть гиперсекреция этиохоланола, в связи с чем возник термин «этиохоланоловая лихорадка».

В коре надпочечника, помимо «чистых» опухолей, т.е. обуславливающих гиперсекрецию какого-то одного гормона, могут развиваться смешанные опухоли, например сочетание кортикоэстромы и альдостеромы или андростеромы.

Д и а г н о с т и к а. Гормональное исследование имеет большое значение в том случае, если на первый план выступает синдром гиперсекреции тех или иных гормонов, например, при синдроме Кушинга. При подозрении на гормональную активность целесообразно исследовать суточную экскрецию с мочой свободного кортизола, плазменные уровни ДЭА, андростендиона, эстрадиола.

Наибольшее значение в диагностике карциномы надпочечника имеют визуализирующие методы (КТ и МРТ), в меньшей степени УЗИ. Как правило, размер опухоли на момент установления диагноза превышает 8 см в диаметре, а масса — 500 г. При УЗИ выявляется характерная для злокачественных опухолей гетерогенность эхоструктуры (некрозы, полости распада, кальцификация). Аналогичным образом при компьютерной томографии отмечается характерная для карциномы надпочечника неомогенная плотность выявленного образования. При МРТ обнаруживается высокая интенсивность сигнала на T₂-взвешенных изображениях.

Пункционная биопсия опухоли не показана. С целью поиска отдаленных метастазов необходимы проведение рентгенографии грудной клетки, УЗИ и КТ органов брюшной полости и сцинтиграфия костей. Опухоли надпочечников необходимо дифференцировать от метастазов опухолей другой локализации (опухоли почек, фибросаркомы забрюшинного пространства).

Л е ч е н и е. Методом выбора является удаление опухоли с пораженным надпочечником. При доброкачественных андростеромах это приводит к полному излечению и регрессу симптоматики. Даже при наличии отдаленных метастазов удаление первичной опухоли, особенно если она обладает гормональной активностью, имеет значительный паллиативный эффект. В большинстве случаев карциномы коры надпочечников радиорезистентны. Препаратом выбора для химиотерапии является ортопара-ДДД (хлодитан, митотан, лизодрен).

7.10. Гипокортицизм

7.10.1. Первичный гипокортицизм

Надпочечниковая недостаточность (недостаточность коры надпочечников, гипокортицизм) — клинический синдром, обусловленный недостаточной секрецией гормонов коры надпочечника в результате нарушения функцио-

нирования одного или нескольких звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Надпочечниковая недостаточность подразделяется на первичную, являющуюся результатом деструкции самой коры надпочечников, и центральные формы. К последним относятся вторичная надпочечниковая недостаточность, возникающая вследствие недостаточности секреции АКТГ аденогипофизом, и третичная, являющаяся результатом нарушения секреции КРГ, а возможно, и других гипоталамических стимуляторов секреции АКТГ.

Если не считать ятрогенных форм надпочечниковой недостаточности (в первую очередь гипокортицизм, развившийся в результате длительного приема кортикостероидов), в клинической практике наиболее часто встречается первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (95 % случаев).

Заболевание, обусловленное деструктивным процессом в надпочечниках, впервые клинически исчерпывающе было описано в 1855 г. английским врачом Томасом Аддисоном (1793—1860). Первичный гипокортицизм аутоиммунной и туберкулезной этиологии обозначается как аддисонова болезнь.

Первичный гипокортицизм встречается с частотой 40—60 новых случаев в год на 1 млн взрослого населения. Причинами развития первичной хронической надпочечниковой недостаточности (1-ХНН) в порядке убывания частоты являются:

- аутоиммунная деструкция коркового вещества надпочечников (80—85 %);
- туберкулез надпочечников (5—10 %);
- адренолейкодистрофия/адреномеланейропатия (5 %);
- метастатическое поражение надпочечников;
- поражение надпочечников при диссеминированных грибковых инфекциях;
- ВИЧ-ассоциированный комплекс;
- ятрогенный первичный гипокортицизм (после двусторонней адреналэктомии) и другие редкие причины.

Э т и о л о г и я. Наиболее частыми причинами 1-ХНН являются аутоиммунная и туберкулезная деструкция коры надпочечников. Если в XIX и начале XX века главной причиной первичного гипокортицизма был туберкулез (80 %), то на сегодняшний день первой по частоте (80—85 % случаев) причиной является аутоиммунная деструкция коры надпочечников (аутоиммунный адреналит). Указанный патоморфоз обусловлен внедрением эффективных мер профилактики и лечения туберкулеза.

Причина развития аутоиммунной агрессии против коры надпочечников предположительно аналогична таковой при других аутоиммунных заболеваниях. 1-ХНН аутоиммунного генеза ассоциирована с гаплотипами HLA-B8, -DR3, -DR4. По имеющимся представлениям, первой вовлекается в процесс клубочковая зона коры надпочечников, чему соответствуют прогрессирующее падение уровня альдостерона и повышение активности ренина в плазме крови. В дальнейшем деструкции подвергается пучковая зона, что сопровождается выпадением секреции кортизола и ростом плазменного уровня АКТГ.

В настоящее время 1-ХНН аутоиммунного генеза в 60—70 % случаев сочетается с другими аутоиммунными эндокринными заболеваниями. Такие сочетания обозначаются как аутоиммунные полигландулярные синдромы (см. главу 12). В первую очередь речь идет об аутоиммунном полигландулярном синдроме 2-го типа, который в случае сочетания 1-ХНН с аутоиммунными тиреопатиями (ДТЗ, АИТ) обозначается как синдром Шмидта, а с са-

харным диабетом I типа — как синдром Карпентера (см. главу 12). 1-ХНН в этих случаях, как правило, манифестирует раньше сопутствующих эндокринопатий и во многом определяет клиническую картину.

В сыворотке больных 1-ХНН аутоиммунного генеза определяются органоспецифические аутоантитела к коре надпочечников. Специфическими иммунологическими маркерами 1-ХНН аутоиммунного генеза являются антитела к ферментам надпочечникового стероидогенеза P450c21, P450c17 и P450ssc. Последние два типа антител наиболее часто определяются при 1-ХНН в рамках аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа, тогда как антитела к P450c21 являются наиболее универсальным маркером.

Второй по частоте причиной первичной надпочечниковой недостаточности (5—10 %) является туберкулез. Туберкулез надпочечников развивается в результате гематогенного распространения микобактерий. Изолированное поражение надпочечников практически не встречается. Как правило, в легких у больных обнаруживаются следы перенесенного ранее туберкулезного процесса или активный туберкулез. Несколько реже имеется поражение периферических или мезентериальных лимфатических узлов, костей, почек, половых органов. При туберкулезе в отличие от аутоиммунного адrenaлитa в процесс, помимо коры, вовлекается мозговое вещество надпочечника. Последний феномен клинического значения не имеет.

Третьей по частоте (5 %) причиной первичного гипокортицизма является аденолейкодистрофия (АЛД). АЛД является X-сцепленным рецессивно наследуемым заболеванием, проявляющимся поражением белого вещества головного и спинного мозга и коры надпочечников. В основе патогенеза заболевания лежит мутация гена АЛД на длинном плече X-хромосомы (Xq28), который ответственен за синтез интегрального мембранного белка перокси-сом. Указанный дефект приводит к нарушению пероксисомного β -окисления предельных жирных кислот с длинной углеродной цепью с числом атомов углерода 24—26. Аккумуляция указанных жирных кислот приводит к дистрофическим изменениям в белом веществе центральной нервной системы и в коре надпочечников. Фенотипически АЛД варьирует от тяжелых нейродегенеративных форм (детская, подростковая и взрослая церебральная формы) до состояний, в клинической картине которых доминирует 1-ХНН (аденомиелонеуропатия, изолированная 1-ХНН). У 10—20 % пациентов АЛД проявляется изолированной 1-ХНН. X-сцепленный характер наследования определяет преимущественную заболеваемость АЛД у мужчин. Тем не менее больше половины женщин, гетерозиготных по мутации гена АЛД, имеют те или иные, как правило, мягкие проявления АЛД в результате преимущественной инактивации X-хромосомы без мутантного аллеля.

Само по себе поражение надпочечников метастазами опухолей встречается достаточно часто: 40—60 % случаев рака легкого и молочной железы при наличии легочных метастазов, но надпочечниковая недостаточность при этом возникает очень редко, поскольку для ее развития необходима деструкция как минимум 90 % ткани обоих надпочечников. Наиболее частой опухолью, метастазы которой вызывают развитие манифестной 1-ХНН, является крупноклеточная неходжкинская лимфома. Реже 1-ХНН вызвана метастазами бронхогенного рака легкого.

При ВИЧ-ассоциированном комплексе первичная надпочечниковая недостаточность может развиваться в результате нескольких процессов: деструкции надпочечников, вызванной цитомегаловирусом, метастатического поражения саркомой Капоши, использования на этом фоне препаратов, обладающих ингибирующим влиянием на стероидогенез (кетоконазол, рифампицин, фенитоин). Первичная надпочечниковая недостаточность в

этом случае, как правило, манифестирует в поздних стадиях СПИДа, на фоне множественной оппортунистической инфекции.

Нередко первичная надпочечниковая недостаточность развивается в результате двустороннего кровоизлияния в надпочечники при различных коагулопатиях: ДВС-синдроме любой этиологии (в частности, синдром Уотерхауса—Фридериксена при септических состояниях), на фоне массивной терапии антикоагулянтами (гепаринотерапия при инфаркте миокарда).

К редким причинам первичной надпочечниковой недостаточности относятся амилоидоз, сифилис, системные кандидозы.

П а т о г е н е з. В основе патогенеза любой формы надпочечниковой недостаточности лежит неадекватная, т.е. недостаточная в конкретных физиологических условиях, секреция гормонов корой надпочечников, в первую очередь кортизола и альдостерона, что приводит к нарушению всех видов обмена. Выпадение секреции катехоламинов (туберкулез, метастатическое поражение) патогенетического значения практически не имеет.

Как уже указывалось, при упрощенном рассмотрении жизненно важные функции коры надпочечников сводятся к двум основным: обеспечению минерального гомеостаза (сользядерживающей) и адаптивной функции, т.е. приспособлению систем организма к стрессам и нагрузкам любого характера. При хроническом прогрессировании надпочечниковой недостаточности основной патогенетический блок составляют водно-электролитные расстройства (схема 7.5). Дефицит кортизола и в первую очередь альдостерона приводит к потере натрия, задержке калия и как следствие — к гиповолемии с целым комплексом гемодинамических и желудочно-кишечных расстройств. В результате недостатка глюкокортикоидов, обеспечивающих глюконеогенез, исчезают запасы гликогена из печени и мышц. Последнее в сочетании с водно-электролитными сдвигами приводит к генерализованной миопатии (миокардиодистрофия с аритмиями, атония и атрофия поперечнополосатой мускулатуры, диспепсия и мальабсорбция как результат нарушения функции гладких мышц кишечника). Одним из главных факторов диспепсии является усиленная экскреция натрия через кишечник. Сдвиг обмена веществ в сторону катаболизма усугубляется дефицитом надпочечниковых андрогенов, циркуляторной гипоксией вследствие сердечно-сосудистой недостаточности. Декомпенсация надпочечниковой недостаточности, как правило, развивается на фоне физиологического стресса (инфекции, беременность, травма, любые сопутствующие заболевания). Помимо перечисленных расстройств, в связи с выпадением адаптивного эффекта кортизола происходит беспрепятственное воздействие патологических факторов на организм и развивается универсальная реакция в виде сосудистого коллапса.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. Отдельно взятые симптомы I-ХНН малоспецифичны и имеют диагностическое значение лишь в сочетании друг с другом. Наиболее типичны:

- гиперпигментация кожи и слизистых оболочек;
- похудание;
- общая слабость, астения, депрессия;
- артериальная гипотензия;
- диспепсические расстройства (тошнота, рвота, анорексия, понос, запор, боли в животе);
- пристрастие к соленой пище;
- приступы гипогликемии.

С х е м а 7.5. Патогенез надпочечниковой недостаточности



Гиперпигментация кожи и слизистых оболочек — наиболее яркий, а часто самый первый симптом первичной хронической надпочечниковой недостаточности, отличающий последнюю от центральных форм (рис. 7.16). Причиной гиперпигментации является развивающаяся в ответ на гипокортизолемию избыточная продукция АКТГ и других дериватов проопиомеланокортина (ПОМК), дающих меланотропный эффект. Наиболее сильный меланотропный эффект дает β -меланоцитостимулирующий гормон (β -МСГ). Выраженность гиперпигментации соответствует тяжести и давности процесса. Вначале темнеют открытые части тела, наиболее подверженные действию солнца, — лицо, шея, руки, а также места, которые и в норме более сильно пигментированы (соски, мошонка, наружные половые органы). Большую диагностическую ценность имеет гиперпигментация мест трения и видимых слизистых оболочек. Характерны гиперпигментация ладонных линий, которые выделяются на относительно светлом фоне окружающей ткани, потемнение мест трения одеждой, воротником, поясом. Отенок кожи может варьировать от дымчатого, бронзового

(бронзовая болезнь), цвета загара, грязной кожи, вплоть до выраженной диффузной гиперпигментации. Достаточно специфична, но не всегда выражена гиперпигментация слизистых оболочек губ, десен, щек, мягкого и твердого неба. Большую диагностическую ценность она приобретает при выраженной национальной или расовой пигментации (рис. 7.17).

Хотя отсутствие меланодермии является достаточно серьезным доводом против диагноза аддисоновой болезни, в литературе имеется большое число описаний так называемых беспигментных форм (около 5—8 %). При обнаружении у пациента меланодермии необходим активный поиск других клинических и лабораторных признаков гипокортицизма. В процессе лечения больных можно составить грубое представление об адекватности заместительной терапии кортикостероидами по изменению интенсивности пигментации: кожа начинает светлеть через несколько недель от начала лечения и темнеет при декомпенсации. Важно помнить, что меланодермия как отдельно взятый симптом встречается при многих состояниях.

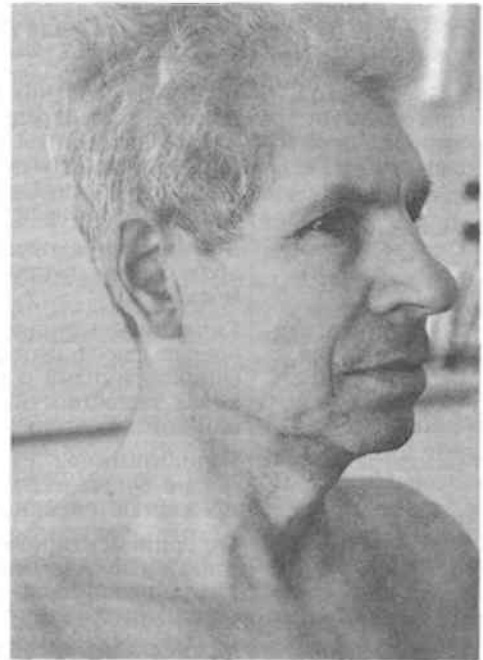


Рис. 7.16. Гиперпигментация кожи при аддисоновой болезни.

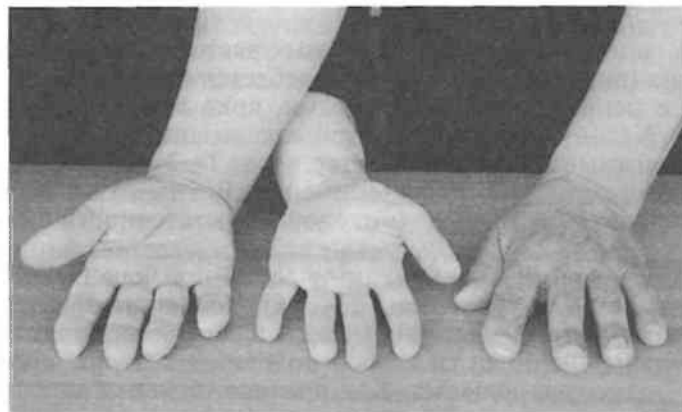


Рис. 7.17. Гиперпигментация ладонных складок при аддисоновой болезни (для сравнения в центре рука здорового человека).

Дифференциальная диагностика меланодермии	
Гемохроматоз (пигментный цирроз, бронзовый диабет)	Бронзовый оттенок кожи открытых частей тела, подмышечных впадин, крайне редко слизистых оболочек. Наследственная патология, связанная с избыточным всасыванием железа и депонированием его в печени, сердце, поджелудочной железе, коже. Характерны гепатомегалия, цирроз печени, аритмии, сахарный диабет, гипогонадизм
Склеродермия	Восковидного оттенка «плотный отек», телеангиэктазии, синдром Рейно, суставной синдром, эзофагит, базальный пневмосклероз
Тирогенная надпочечниковая недостаточность	Гиперпигментация, как правило, выражена умеренно, чаще вокруг глаз (симптом Еллинека). От сочетания первичного гипокортицизма с тиреотоксикозом тирогенная надпочечниковая недостаточность отличается сохранением нормальной или компенсаторно избыточной секреции кортизола
Пеллагра	Гиповитаминоз РР (никотиновая кислота). Симметричные грязно-бурые пятна на лице, шее, разгибательных поверхностях кистей и предплечий, диарея, глоссит, невриты
Хлоазмы	Гиперпигментированные пятна неправильных очертаний, единичные или множественные, с тенденцией к слиянию. Могут появляться при беременности, приеме эстрогенсодержащих препаратов
Интоксикации (медикаментами)	Мышьяком, серебром (артироз), золотом (хризиаис)
Синдром мальабсорбции	Панкреатическая недостаточность, кишечные ферментопатии, синдром короткой тонкой кишки и экссудативной энтеропатии, диффузные заболевания тонкой кишки (спру, целиакия, амилоидоз, цистинурия, болезни Крона и Уиппла)
Меланоз Рилиа	Острая и хроническая интоксикация углеводородами (продукты нефти и каменного угля) в сочетании с полигиповитаминозом. Темные пятна на лице, шее, груди, окруженные шелушащимся слоем
Синдром Пейтца—Джегерса	Генерализованный полипоз кишечного тракта, сопровождающийся пигментными пятнами слизистой оболочки губ, щек, кожи пальцев

На фоне гиперпигментации у больных часто обнаруживаются беспигментные пятна (витилиго). Размер их колеблется от мелких, едва заметных, до крупных, с неправильными контурами, ярко выделяющихся на общем темном фоне. Какой-либо излюбленной локализации у витилиго нет. Чаще всего беспигментные пятна появляются через 1—2 года после манифестации других симптомов уже на фоне лечения. Витилиго характерно исключительно для первичной надпочечниковой недостаточности аутоиммунного генеза.

Похудание — другой важный клинический признак 1-ХНН. Его выраженность колеблется от умеренного (3—6 кг) до значительного (15—25 кг), особенно при исходной избыточной массе тела. В легких случаях слабость беспокоит больных начиная со второй половины дня, постепенно работоспособность полностью исчезает. Как правило, больные подавлены, вялы, неэмоциональны, раздражительны, у половины из них диагностируются депрессивные расстройства. В патогенезе депрессии важное значение придается высоким уровням АКТГ и других дериватов ПОМК.

Кардинальный симптом надпочечниковой недостаточности — артериальная гипотензия, которая вначале может иметь только ортостатический характер. Больные часто сообщают об обморочных состояниях (сосудистые коллапсы), которые провоцируются различными стрессами. Обнаружение у пациента артериальной гипертензии — веский довод против диагноза надпочечниковой недостаточности, хотя, если аддисонова болезнь развилась на фоне предшествовавшей гипертонической болезни, артериальное давление может быть нормальным и даже иметь некоторую склонность к повышению. У пациентов с установленным диагнозом при условии адекватной заместительной терапии кортикостероидами (т.е. при отсутствии признаков передозировки), так же как и в популяции в целом, с возрастом наблюдается тенденция к повышению артериального давления.

Диспепсические расстройства той или иной выраженности имеются всегда. Наиболее часто отмечаются плохой аппетит и разлитые боли в эпигастрии, чередование поноса и запора. При выраженной декомпенсации заболевания появляются тошнота, рвота, анорексия. Изменения пищевого поведения проявляются в выраженном пристрастии к соленой пище, которое нередко доходит до употребления соли в чистом виде.

Достаточно редко больные могут описывать типичные гипогликемические приступы с выраженной симпатоадреналовой и нейрогликопенической симптоматикой, как правило, постпрандиально, особенно после приема сладкой пищи. Чаше всего они встречаются у детей и молодых пациентов, а также при вторичной надпочечниковой недостаточности. Частые эпизоды гипогликемии у больных сахарным диабетом, которые нельзя объяснить ошибками в сахаропонижающей терапии, и значительное снижение необходимой дозы инсулина должны вызвать подозрение в отношении существующей надпочечниковой недостаточности.

При надпочечниковой недостаточности всегда имеет место снижение либидо, чему на фоне выраженной общей астении больные, как правило, значения не придают. Дефицит надпочечниковых андрогенов у женщин может привести к потере вторичного оволосения. Показано, что надпочечниковая недостаточность сама по себе является фактором риска остеопороза, особенно у женщин, у которых сетчатая зона коры надпочечника — единственный источник андрогенов в организме. У женщин остеопороз, как правило, диагностируется в постменопаузе. К этому моменту, помимо дефицита андрогенов, имеются два других мощных фактора риска развития остеопороза: длительная, не всегда адекватная заместительная терапия кортикостероидами и дефицит эстрогенов в результате собственно менопаузы. При 1-ХНН частота развития остеопороза у мужчин сопоставима с таковой у женщин.

Менструальная функция, а также фертильность обычно сохранены, хотя дефицит массы тела и соответственно низкий уровень лептина, а также дефицит кортизола негативно влияют на циклическую продукцию гонадотропинов. Беременность является частым фактором декомпенсации и манифестации заболевания. Как правило, это происходит в I триместре, часто на ранних сроках. Если этот период переживается относительно удовлетворительно, во II и III триместрах беременности симптомы гипокортицизма смягчаются, что, вероятно, связано с возрастанием продукции плацентарных стероидов. Компенсированная надпочечниковая недостаточность не является противопоказанием к беременности и родам. Во время беременности у женщин с надпочечниковой недостаточностью, как правило, значительно возрастает потребность в минералокортикоидном компоненте заместительной терапии. Дозу 9 α -фторкортизола (кортинеф)

часто приходится значительно увеличивать. Это связано с относительно высоким уровнем циркулирующего прогестерона, который обладает антиминералокортикоидной активностью. Терапия кортикостероидами во время родов аналогична таковой при большом оперативном вмешательстве.

К достаточно редким симптомам надпочечниковой недостаточности относятся генерализованная гиперплазия лимфатических узлов (*status lymphaticus*) и образование кальцинатов в хрящах ушных раковин. У некоторых пациентов одной из основных жалоб является полиартралгия. Редким осложнением первичной надпочечниковой недостаточности, которое может развиться на фоне многолетней неадекватной заместительной терапии кортикостероидами, является формирование вторичной аденомы гипофиза (кортикотропиномы).

Чаще всего болезнь начинает проявляться легкой утомляемостью, астенией. На постепенное потемнение кожных покровов сами больные внимания, как правило, не обращают, жалуются на головные боли, плохой аппетит, теряют массу тела. Типичная клиническая картина формируется постепенно, но чаще на каком-то этапе происходит резкая декомпенсация. В 25 % случаев первичная надпочечниковая недостаточность диагностируется, когда пациент находится в критическом состоянии. Факторами декомпенсации чаще всего оказываются простудные и любые другие инфекционные заболевания, экстракция зуба, тяжелый стресс, беременность. При другом, более редком варианте до воздействия любого из перечисленных факторов больные считают себя практически здоровыми, заболевают остро, симптоматика галопирует, клинические проявления напоминают острую надпочечниковую недостаточность, только растянуты на несколько месяцев.

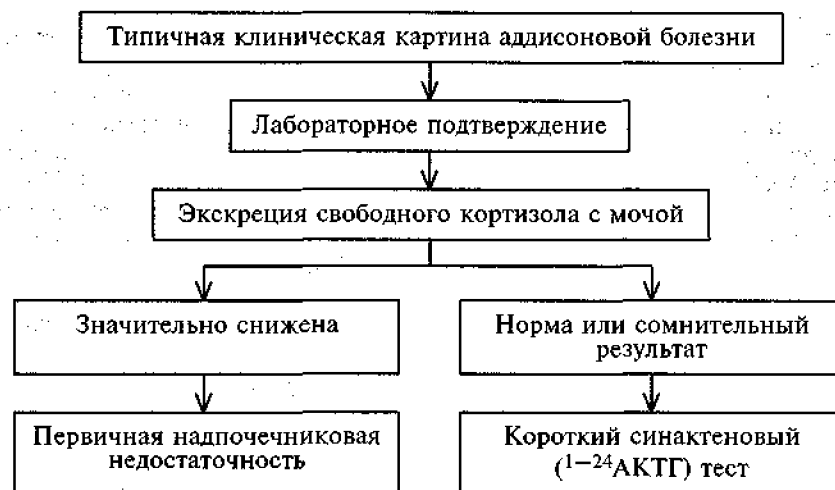
На первый план в клинической картине могут выступать симптомы, обусловленные этиологическими факторами, — туберкулезная интоксикация, ВИЧ-ассоциированный комплекс, злокачественные опухоли. Кроме того, всегда следует помнить о возможности развития первичной надпочечниковой недостаточности при аутоиммунных полигландулярных синдромах (см. главу 12).

Д и а г н о с т и к а. Как уже указывалось, ни один из отдельно взятых симптомов 1-ХНН не является специфичным. В связи с этим принципиальное значение имеют лабораторные исследования, объем которых определяется с учетом конкретной клинической ситуации. Из неспецифических лабораторных сдвигов в первую очередь следует указать на гиперкалиемию и гипонатриемию. Другими достаточно типичными изменениями являются лимфоцитоз, эозинофилия, повышение уровня остаточного азота и метаболический ацидоз.

Информативность исследования плазменного уровня кортизола ограничена, поскольку он является одним из самых лабильных показателей гормонального спектра и на него может повлиять даже такая манипуляция, как венепункция для забора крови. Уровень кортизола в плазме крови исследуется между 6 и 8 часами утра, поскольку именно это время соответствует пику активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Уровень менее 3 мкг% (0,0084 мкмоль/л) практически всегда указывает на надпочечниковую недостаточность.

Большую ценность имеет определение суточной экскреции с мочой свободного кортизола. На фоне развернутой клинической картины аддисоновой болезни низкий уровень экскреции свободного кортизола подтверждает диагноз (схема 7.6).

С х е м а 7.6. Алгоритм диагностики аддисоновой болезни при развернутой клинической картине



В большинстве случаев диагностический поиск этими исследованиями ограничивается. Это возможно только в случае яркой, классической клинической картины, которой соответствуют выраженные и типичные лабораторные сдвиги.

Клинический пример

Пациентка А., 35 лет, в течение полутора лет наблюдалась в клинике эндокринологии с диагнозом: первичный гипотиреоз средней степени тяжести как исход аутоиммунного тиреоидита и получала заместительную терапию L-тироксин в дозе 100 мкг в сутки. В связи с прогрессирующим ухудшением самочувствия была госпитализирована.

Жалобы: выраженная слабость, невозможность переносить привычные нагрузки, похудание на 9 кг за истекшие полгода, потемнение кожных покровов, постоянная тяга к соленой пище в сочетании с плохим аппетитом, дискомфортом в эпигастральной области, неустойчивым стулом. Головокружения при вставании с постели, частый пульс, ощущение перебоев в работе сердца.

Из анамнеза: 5 лет назад при диспансерном обследовании была выявлена железодефицитная анемия (Hb 85 г/л, ОЖСС 105 мкмоль/л), что послужило основанием для обследования, при котором был диагностирован первичный гипотиреоз (ТТГ 38 мМЕ/л). Уровень антител к тиреоглобулину составил 110,43 ЕД/мл. На фоне адекватной заместительной терапии удалось добиться нормализации самочувствия и лабораторных показателей. Через 2 года родила здорового ребенка. В последнее время в течение полугода нарастала общая слабость, к которой постепенно присоединились все описанные жалобы.

Данные осмотра: масса тела 46 кг, рост 168 см, выраженная диффузная гиперпигментация кожи, особенно шеи, плеч, ладонных складок, паховой области, темная окраска слизистой оболочки полости рта. АД 80/60 мм рт.ст., ЧСС 98 уд/мин. Тоны сердца ясные, дыхание везикулярное, при пальпации отмечается умеренная разлитая болезненность в эпигастральной области. ЭКГ: атриовентрикулярная блокада I степени, низкий вольтаж во всех отведениях, относительно высокий и заостренный зубец Т. Данные лабораторного исследования: Hb 115 г/л, натрий 120 ммоль/л, калий 5,7 ммоль/л, глюкоза 3,5 ммоль/л, ТТГ 1,1 мМЕ/л, кортизол плазмы (8.00) 0,05 мкмоль/л, суточная экскреция свободного кортизола с мочой 16 нмоль/сут (норма 50–250). На основании приведенных данных был установлен диагноз: 1-ХНН, начата заместительная терапия.

Серьезность устанавливаемого диагноза требует проведения расширенного обследования больного даже при малейших расхождениях данных клинической картины и/или лабораторного исследования.

«Золотым стандартом» в диагностике надпочечниковой недостаточности является короткий синактеновый тест (см. раздел 7.2). При положительном результате короткого синактенового теста для определения уровня поражения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, если это не позволяют сделать клинические и анамнестические данные, исследуется уровень АКТГ (схема 7.7). Исследование плазменного уровня АКТГ позволяет дифференцировать первичную надпочечниковую недостаточность от центральной. Секретция АКТГ происходит пульсаторно, и, если гипофиз и гипоталамус интактны, в ответ на гипокортизолемию она значительно возрастает. Уровень АКТГ более 100 пг/мл при уже подтвержденном гипокортицизме однозначно свидетельствует о его первичном генезе. Следует еще раз подчеркнуть, что само по себе исследование уровня АКТГ для диагностики надпочечниковой недостаточности непригодно, а лишь помогает локализовать уровень поражения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (схема 7.8).

Короткий синактеновый тест может оказаться ложноотрицательным при недавно развившихся заболеваниях гипоталамо-гипофизарной системы, в первую очередь речь идет о состояниях после операций на гипофизе. Это связано с тем, что на протяжении нескольких недель с момента снижения собственной продукции АКТГ кора надпочечников еще сохраняет способность реагировать на экзогенное введение АКТГ.

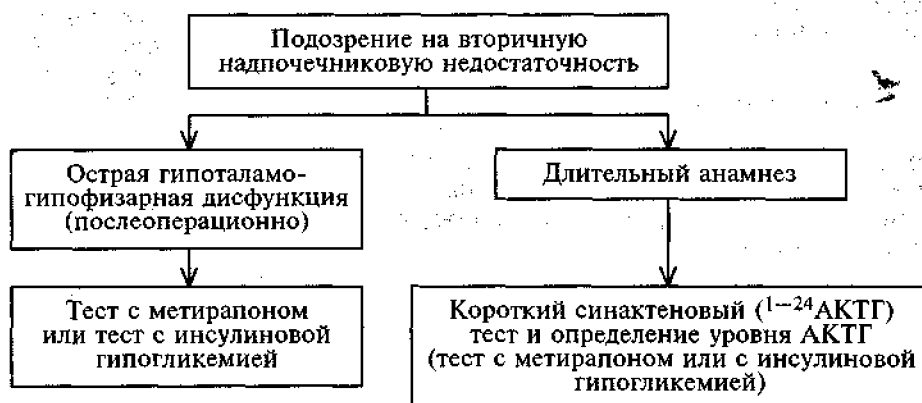
Аналогичным образом тест с $1-24$ АКТГ может оказаться ложноотрицательным при мягком вторичном гипокортицизме, в частности при умеренном дефиците АКТГ, который часто наблюдается при макроаденомах гипофиза на фоне длительного лечения глюкокортикоидами, после операций на гипоталамо-гипофизарной области и может проявляться только при острых физиологических стрессах. Дело в том, что при сохранении остаточной секреции АКТГ не происходит полной атрофии пучковой зоны коры надпочечника, а введение синактена в такой высокой дозе, как 250 мкг (как указывалось, в норме максимальная стимуляция коры надпочечника достигается введением всего 1 мкг препарата), нередко приводит к адекватному выбросу кортизола. Такая же ситуация может возникать и при субклиническом первичном гипокортицизме, когда разрушению подверглась еще не вся кора надпочечника. В связи с этим в последние годы предлагается проведение малого короткого теста с использованием 1 мкг $1-24$ АКТГ, который интерпретируется аналогично классическому варианту теста (см. раздел 7.3.2). В любом случае наиболее информативными тестами в диагностике вторичного гипокортицизма являются тесты с инсулиновой гипогликемией и метирапоном.

Следующим этапом после установления самого факта наличия 1-ХНН является определение этиологии заболевания — этиологическая диагностика. Поскольку наиболее частой причиной 1-ХНН является аутоиммунный процесс, целесообразно исследовать уровень антител к коре надпочечников. Маркером 1-ХНН аутоиммунного генеза являются антитела к ферменту надпочечникового стероидогенеза P450c21 (21-гидроксилазе). При 1-ХНН при аутоиммунном полигландулярном синдроме 1-го типа, кроме того, в высоких титрах обнаруживаются антитела к ферментам P450c17 и P450scс. При предполагаемом аутоиммунном генезе 1-ХНН необходимо скринирующее исследование функционального состояния других эндокринных желез — содержания кальция, фосфатов, глюкозы, ТТГ, ФСГ, ЛГ,

Схема 7.7. Алгоритм диагностики надпочечниковой недостаточности при стертой клинической картине



Схема 7.8. Алгоритм диагностики вторичной надпочечниковой недостаточности



антител к ткани щитовидной железы, поскольку, как указывалось, первичная надпочечниковая недостаточность может быть частью аутоиммунного полигландулярного синдрома.

Туберкулез как причина 1-ХНН исключается с помощью стандартного фтизиатрического исследования, подразумевающего рентгенографию грудной клетки и туберкулиновые пробы. Высокой чувствительностью обладает определение микобактерий туберкулеза с помощью полимеразной цепной реакции.

Информативность инструментальных методов обследования (прежде всего КТ и МРТ) варьирует в зависимости от предполагаемого уровня поражения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и его характера. Указанные методы более ценны для выявления гипоталамо-гипофизарной



Рис. 7.18. Компьютерная томограмма надпочечников при их туберкулезном поражении. Значительное увеличение размеров надпочечников. Стрелкой указан крупный кальцинат левого надпочечника, занимающий практически весь орган.

патологии, чем для диагностики первичной надпочечниковой недостаточности.

При 1-ХНН туберкулезного генеза в ряде случаев при КТ надпочечников определяется их значительное увеличение, могут визуализироваться кальцинаты (рис. 7.18). Примерно в половине случаев при туберкулезе надпочечников при КТ никаких изменений не выявляется.

Лабораторным маркером АД (АМНП) является высокий уровень длинноцепочечных жирных кислот. К последним относятся тетра- ($C_{24:0}$), пента- ($C_{25:0}$) и гексакозановая ($C_{26:0}$) жирные кислоты. Указанное исследование необходимо проводить у мужчин с 1-ХНН, у которых не выявляются антитела к 21-гидроксилазе и отсутствуют данные, подтверждающие туберкулез надпочечников.

Часто у больных с изолированной 1-ХНН в результате АД выявляется бессимптомная неврологическая дисфункция. При МРТ головного мозга у пациентов с АД в большинстве случаев отмечаются характерные изменения: симметричная демиелинизация, вовлекающая мозолистое тело и перивентрикулярное перипокипитальное белое вещество (вокруг передних и задних рогов).

Лечение. Разрушение более 90 % коры надпочечников, при котором манифестирует надпочечниковая недостаточность, необратимо, и пациенты нуждаются в пожизненной терапии препаратами кортикостероидов (табл. 7.2).

При впервые выявленной надпочечниковой недостаточности, а также при декомпенсации процесса лечение необходимо начинать с внутримышечных инъекций гидрокортизона. Гидрокортизона ацетат (или гемисукцинат) вводится по схеме: 8.00 — 75 мг, 13.00 — 50 мг, 17.00 — 25 мг на протяжении 3—7 дней. Затем убирают вечернюю инъекцию, постепенно на протяжении 3—5 дней снижают суммарную дозу до 75 мг (8.00 — 50 мг, 14.00 — 25 мг), а затем, если позволяет состояние больного, переходят на таблетированные препараты.

Выраженный эффект от терапии гидрокортизоном, если лечение было начато до окончательной постановки диагноза, имеет диагностическое значение (*ex juvantibus*). Самочувствие больных обычно заметно улучшается уже на 2—3-й день.

Гидрокортизон в дозе 75—100 мг в достаточной мере дает как глюко-, так и минералокортикоидные эффекты. При снижении дозы, что, как правило, соответствует переходу на таблетированные препараты, необходимо

Т а б л и ц а 7.2. Характеристика основных препаратов кортикостероидов

Препарат	Таблетированная форма, мг	Сравнительная активность, отн. ед.		Период полураспада ($T_{1/2}$) в плазме, ч	Период полувыведения ($T_{1/2}$ биоэффекта), ч	Особые свойства
		глюкокортикоидная (противовоспалительная)	минералокортикоидная (соль-задерживающая)			
Кортизол (гидрокортизон)	20	1	1	0,5—2	8—12	Идентичен природному
Кортизон	25	0,8	1	0,5—2	8—12	Биологически неактивен, в печени превращается в кортизол
Преднизолон	5	4	0,5	2—4	18—36	Стандартный препарат для фармакодинамической терапии
Метилпреднизолон (урбазон, метипред, мед-рол)	4	5	0,1	2—4	18—36	Меньшая, чем у преднизолона, стимуляция аппетита и побочное влияние на ЖКТ
Триамцинолон (кетакорт, кеналог)	4	5	0,05	3,5	24—48	Опасность развития миопатии
Дексаметазон (фортекортин)	0,5	30	0,05	5	36—54	Самый сильный ингибитор секреции АКТГ гипофизом
Кортинеф (флоринеф)	0,1	15	150	0,5—2	18—36	При дозе до 0,5 мг/сут глюкокортикоидной активностью можно пренебречь

комбинировать глюкокортикоиды с препаратами 9α -фторкортизола (кортинеф, флоринеф), которые обладают достаточной минералокортикоидной активностью.

Существует несколько наиболее принятых схем заместительной терапии первичной надпочечниковой недостаточности.

1. *С использованием препаратов короткого действия.*

Таблетированный гидрокортизон — 20 мг утром (как можно раньше) и 10 мг после обеда (или кортизон 25 мг и 12,5 мг соответственно) в сочетании с 0,05—0,2 мг кортинефа утром.

2. *С использованием препаратов средней продолжительности действия.*

Преднизолон — 5—7,5 мг утром и 2,5 мг после обеда в сочетании с 0,05—0,2 мг кортинефа утром.

3. *С использованием препаратов длительного действия*

Дексаметазон 0,5 мг на ночь в сочетании с 0,05—0,2 мг кортинефа утром.

4. *Различные комбинации ГК в сочетании с 9α -фторкортизолом.*

Приведенные дозы назначают при надпочечниковой недостаточности средней тяжести. В каждом конкретном случае подбирают индивидуальную схему.

Наиболее часто для заместительной терапии используются природные глюкокортикоиды короткого действия: гидрокортизон и кортизон. Недостатком гидрокортизона и кортизона является их относительно короткая длительность действия, к окончанию которого пациенты нередко предъявляют жалобы на слабость и плохое самочувствие. При стандартном назначении препаратов ($\frac{2}{3}$ дозы утром, $\frac{1}{3}$ дозы в середине дня) такие жалобы чаще возникают вечером и ранним утром до приема препаратов. В этой ситуации пациента можно перевести на более обременительный для него трехразовый режим приема препарата ($\frac{1}{2}$ дозы утром, $\frac{1}{4}$ днем и еще $\frac{1}{4}$ дозы в 16—17 ч). Кроме того, можно назначить синтетические глюкокортикоиды (преднизолон), обладающие большей длительностью действия. Назначения синтетических препаратов следует избегать у детей и подростков. По мнению большинства исследователей, для заместительной терапии надпочечниковой недостаточности назначение дексаметазона должно ограничиваться отдельными случаями, поскольку этот препарат оказывает нефизиологически длительное действие, кумулирует, имеет узкий терапевтический диапазон и на фоне его приема достаточно часто возможна передозировка глюкокортикоидов.

Наиболее частой ошибкой при заместительной терапии первичного гипокортицизма является назначение монотерапии глюкокортикоидами. Назначение 9 α -фторкортизола показано подавляющему большинству больных с 1-ХНН.

Для оценки адекватности заместительной терапии кортикостероидами анализируют их основные глюко- и минералокортикоидные эффекты.

Критерии адекватности глюкокортикоидного компонента заместительной терапии:

- поддержание нормальной массы тела;
- отсутствие выраженной гиперпигментации и ее постепенный регресс;
- отсутствие жалоб на слабость, нормальная работоспособность;
- отсутствие гипогликемии;
- отсутствие признаков передозировки глюкокортикоидов;
- отсутствие выраженной гиперсекреции АКТГ.

Критерии адекватности минералокортикоидного компонента заместительной терапии:

- нормальные уровни калия и натрия в плазме крови;
- нормальный уровень активности ренина плазмы;
- нормальное артериальное давление на протяжении суток.

Если суммировать приведенные данные, то большее значение для оценки адекватности заместительной терапии надпочечниковой недостаточности имеют данные клинической картины. Очень часто попытка нормализовать все лабораторные показатели (активность ренина плазмы, уровень АКТГ) и уменьшить клинические проявления (в первую очередь гиперпигментацию) сопровождается назначением высоких доз кортикостероидов и передозировкой.

Следует отметить, что сама по себе выраженная гиперсекреция АКТГ может быть признаком развития такого редкого осложнения 1-ХНН, как вторичная кортикотропинома гипофиза. Нормальный уровень АКТГ не позволяет исключить передозировку глюкокортикоидами.

Приведенные суточные дозы кортикостероидов в большинстве случаев позволяют компенсировать надпочечниковую недостаточность. При невоз-

возможности этого в первую очередь необходимо исключить сопутствующие заболевания или состояния, приводящие к декомпенсации. Таковыми часто являются инфекционные заболевания, активизация туберкулезного процесса, беременность, тиреотоксикоз. Следует учитывать, что в норме уровень секреции кортикостероидов зависит от функционального состояния организма. Так, при сопутствующих заболеваниях (простудах) и тяжелых стрессах дозу глюкокортикоида необходимо увеличить в 1,5–2 раза. Перед малыми вмешательствами (гастроскопия, экстракция зуба) больному необходимо внутримышечно ввести 25–50 мг гидрокортизона. При тяжелых соматических заболеваниях (пневмония) пациент переводится на терапию гидрокортизоном. При больших хирургических операциях и родах лечение проводится по следующей схеме: накануне операции (начало родовой деятельности) внутримышечно вводится 75 мг гидрокортизона, во время операции (родов) внутривенно капельно вводится 75–100 мг гидрокортизона гемисукцината на 5–10 % растворе глюкозы. При гладком течении послеоперационного периода в первые 3 дня пациент получает внутримышечные инъекции гидрокортизона в дозе 100–150 мг/сут, затем 3–5 дней по 75–100 мг/сут, после чего переводится на таблетированные препараты по обычной схеме.

Профилактика и прогноз. Без лечения больные погибают при явлениях острой надпочечниковой недостаточности. В условиях заместительной терапии прогноз будет зависеть от ее адекватности конкретным физиологическим условиям и своевременности выявления возможных осложнений терапии кортикостероидами, что возможно только у больных, обученных принципам заместительной терапии и самоконтроля при условии постоянного наблюдения в специализированном лечебном учреждении. Среди основных причин надпочечниковой недостаточности первичная профилактика возможна только в отношении туберкулеза.

7.10.2. Вторичный и третичный гипокортицизм

Как указывалось, вторичная надпочечниковая недостаточность является результатом недостаточной секреции АКТГ гипофизом, а третичная надпочечниковая недостаточность — секреции КРГ гипоталамусом. Определение уровня КРГ и тесты с КРГ на сегодняшний день клинического распространения и исчерпывающей оценки не получили. В связи с этим вторичную и третичную надпочечниковую недостаточность в клинической практике объединяют термином «центральные формы надпочечниковой недостаточности». Центральная надпочечниковая недостаточность может развиваться в результате любой из причин гипоталамо-гипофизарной недостаточности. Синдром изолированной недостаточности АКТГ — очень редкая патология. Истинная частота центральных форм надпочечниковой недостаточности неизвестна, но ее наиболее частой причиной является подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на фоне хронической терапии глюкокортикоидами.

В патогенетическом и клиническом плане существуют две принципиальные особенности, отличающие центральные формы надпочечниковой недостаточности от первичной:

- 1) отсутствие гиперсекреции АКТГ и других дериватов проопиомеланокортина (ПОМК) гипофизом и как следствие отсутствие гиперпигментации;

2) сохранение функционирования клубочковой зоны коры надпочечников в автономной системе ренин—ангиотензин—альдостерон.

Клинически это проявляется тем, что для центральных форм надпочечниковой недостаточности будут менее характерны дегидратация и гастроинтестинальные расстройства. На первый план могут выступать гипогликемии (у трети больных с изолированной недостаточностью АКТГ). Отсюда следует и принципиальное отличие заместительной терапии при центральных формах надпочечниковой недостаточности: как правило, нет необходимости в назначении препаратов минералокортикоидов (кортинафа), по крайней мере на протяжении нескольких лет от манифестации заболевания. Несмотря на определенную автономность клубочковой зоны, АКТГ оказывает трофическое воздействие на все зоны коры надпочечника, поэтому в отдельных редких случаях с годами клубочковая зона может также подвергнуться атрофии. Этому будет соответствовать появление у пациента артериальной гипотензии, при лабораторном исследовании будут выявлены тенденция к гиперкалиемии и прогрессирующий рост активности ренина плазмы. Гипонатриемия при вторичной надпочечниковой недостаточности часто имеется и при интактной клубочковой зоне. В данном случае она развивается в результате гиперсекреции вазопрессина и задержки жидкости, которая в свою очередь вызвана собственно дефицитом кортизола.

В остальном подходы к лечению аналогичны таковым при первичной надпочечниковой недостаточности и описаны ранее.

Наиболее информативными тестами в диагностике вторичного гипокортицизма являются проба с инсулиновой гипогликемией и тест с метирапоном (см. разделы 7.3.2, 7.10.1) в сочетании с исследованием базального и стимулированного уровня АКТГ. При установлении диагноза вторичного гипокортицизма для исключения или чаще установления характера органической патологии гипоталамо-гипофизарной системы показано МРТ-исследование головного мозга.

Критерии диагноза центральной (гипоталамо-гипофизарной) надпочечниковой недостаточности.

- Клиническая картина обусловлена симптомами, характерными для аддисоновой болезни, за исключением меланодермии, тяги к соленой пище. Как правило, отмечаются симптомы вторичного гипотиреоза и гипогонадизма, несахарного диабета в рамках гипофизарной недостаточности с соответствующими лабораторными и гормональными сдвигами, гипофизарная патология в анамнезе.
- Выраженные электролитные сдвиги (гиперкалиемия и гипонатриемия) с соответствующими клиническими проявлениями, как правило, отсутствуют.
- Суточная экскреция свободного кортизола с мочой снижена, плазменный уровень кортизола, АКТГ понижен. Уровень альдостерона и активность ренина плазмы часто нормальные.
- При остром и субклиническом вторичном гипокортицизме короткий синактеновый тест часто отрицательный. Из стимуляционных тестов положительные пробы с метирапоном и инсулиновой гипогликемией.
- Обнаружение патологических изменений гипоталамо-гипофизарной системы с помощью визуализирующих методов (МРТ, КТ).

7.10.3. Острая надпочечниковая недостаточность

Острая надпочечниковая недостаточность — ургентный клинический синдром, обусловленный внезапным и/или значительным снижением функциональных резервов коры надпочечников.

К л а с с и ф и к а ц и я. Наиболее часто встречающиеся варианты острой надпочечниковой недостаточности могут быть классифицированы по этиологическому принципу следующим образом.

Классификация острой надпочечниковой недостаточности

- Декомпенсация различных форм хронической надпочечниковой недостаточности
- Синдром отмены глюкокортикоидов
- Первично острая надпочечниковая недостаточность:
 - двустороннее кровоизлияние в надпочечники
 - адrenaлэктомия
- Острая гипофизарная недостаточность
- Декомпенсация врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН)

Ведущим проявлением любой формы острой надпочечниковой недостаточности является критическая циркуляторная недостаточность вследствие действия на организм всевозможных стрессовых факторов на фоне отсутствия адаптивных эффектов кортикостероидов.

Чаще всего острая надпочечниковая недостаточность развивается у больных с уже имеющейся первичной или вторичной патологией надпочечников. Как правило, речь идет о выраженной декомпенсации хронической надпочечниковой недостаточности, чаще первичной. В связи с широким клиническим использованием глюкокортикоидов достаточно часто острая надпочечниковая недостаточность развивается в рамках тяжелого синдрома их отмены. В данном случае патогенез острой надпочечниковой недостаточности и острой гипофизарной недостаточности имеют схожесть. В первом случае адекватный стрессовому фактору выброс АКТГ не происходит вследствие длительного медикаментозного подавления его секреции, во втором — в результате органического поражения гипофиза.

Первично острая надпочечниковая недостаточность чаще всего является результатом двустороннего кровоизлияния в надпочечники (геморрагический инфаркт) и патогенетически, как правило, связана с ДВС-синдромом. Синдромом Уотерхауса—Фридериксена обозначается острая надпочечниковая недостаточность, развившаяся в результате двустороннего геморрагического инфаркта надпочечников на фоне септических состояний. Классически он описывается при менингококкемии, но может развиваться при любом другом виде сепсиса: стрептококковом, пневмококковом, вызванном синегнойной палочкой. Острое кровоизлияние в надпочечники может осложнить тяжелый геморрагический диатез любого генеза: при коагулопатиях (гемофилия, массивная гепаринотерапия), васкулитах (болезнь Шенлейна—Геноха, при узелковом периартериите, системной красной волчанке), а также при других патологических состояниях, которые могут осложниться ДВС-синдромом (большие хирургические операции, травматическая болезнь, асфиксия и родовая травма, ожоговая болезнь, интоксикации).

Клиническая картина. По течению острую надпочечниковую недостаточность целесообразно подразделить на две формы:

- первично острую надпочечниковую недостаточность;
- декомпенсацию хронической надпочечниковой недостаточности.

В первом случае клиническая картина разворачивается достаточно внезапно, иногда без каких-либо продромальных явлений, позволяющих заподозрить надпочечниковую недостаточность. Такая ситуация, характерная для двустороннего кровоизлияния в надпочечники различного генеза, реже для тяжелого синдрома отмены глюкокортикоидов, при отсутствии каких-либо анамнестических данных часто может расцениваться как острая циркуляторная недостаточность (сосудистый коллапс). Значительно реже так манифестирует аддисонова болезнь (молниеносная форма), исключительно редко центральные формы надпочечниковой недостаточности.

Острая надпочечниковая недостаточность, явившаяся результатом декомпенсации хронической надпочечниковой недостаточности, чаще развивается медленно, в течение нескольких дней, недель. За это время, помимо сердечно-сосудистой, успевает развиться характерная желудочно-кишечная и нервно-психическая симптоматика; другими словами, имеются манифестные признаки хронической надпочечниковой недостаточности, что значительно облегчает диагностику. Так, для аддисоновой болезни характерны постепенное, на протяжении недели, а то и более, усиление пигментации кожных покровов, усиление общей слабости, потеря аппетита, тошнота, учащающаяся рвота, боли в животе. Постепенно развиваются адинамия, выраженная депрессия, протрация, и больной впадает в кому при явлениях нарастающей сердечно-сосудистой недостаточности. Лихорадка не характерна — встречается только при сопутствующей инфекции или при выраженном эксикозе. Клиническая картина значительно варьирует, в связи с чем по преобладанию тех или иных расстройств выделяют несколько клинических форм.

- **Серечно-сосудистая форма.** При этом варианте доминируют явления острой недостаточности кровообращения: бледность лица с акроцианозом, похолодание конечностей, выраженная артериальная гипотензия, тахикардия, нитевидный пульс, анурия, коллапс.
- **Желудочно-кишечная (псевдоперитонеальная) форма.** По симптоматике может ничем не отличаться от состояния острого живота. Преобладают боли в животе спастического характера, постоянная тошнота, неукротимая рвота, иногда с примесью крови, жидкий стул, метеоризм.
- **Нервно-психическая (менингоэнцефалитическая) форма.** Преобладают головная боль, менингеальные симптомы, судороги, очаговая симптоматика, бред, заторможенность, ступор.

В чистом виде эти формы не встречаются — всегда имеет место их сочетание. Кроме того, в клинической картине на первый план может выступать симптоматика заболеваний и состояний, которые осложнились острой надпочечниковой недостаточностью: звездчатая геморрагическая сыпь и септическое состояние при менингококкемии, петехиальная сыпь при передозировке антикоагулянтов, ожоговая и травматическая болезни и т.д.

Д и а г н о з т и к а. Ключевую роль в диагностике играют анамнестические данные о наличии у больного заболеваний надпочечников и/или гипопиза: аддисоновой болезни, врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), адrenaлэктомии по поводу синдрома Кушинга, опухолей над-

почечников, операций на гипофизе, состояний после протонотерапии, лечения хлоританом и т.д. В этих случаях, особенно при наличии соответствующей клинической картины, поставить диагноз просто. В случае острой формы острой надпочечниковой недостаточности диагноз поставить сложно. Диагностика в первую очередь основывается на данных клинической картины и в меньшей степени на данных лабораторных и инструментальных экспресс-методов. В условиях клиники непосредственно перед введением кортикостероидов необходимо взять пробы крови для исследования уровней кортизола, АКТГ и электролитов. Результаты оцениваются ретроспективно: для острой надпочечниковой недостаточности будут характерны низкий уровень кортизола, уровень АКТГ будет зависеть от первичного или центрального генеза острой надпочечниковой недостаточности, а также от скорости ее развития. Большую помощь оказывают исследования уровня электролитов, биохимических и гематологических показателей, но только с учетом клинической картины: характерны гиперкалиемия, гипонатриемия (соотношение $Na/K < 30$), гипогликемия, высокий гематокрит. Определяются эозинофилия, лимфоцитоз, гиперкальциемия (в 30 % случаев), а также гиперурикемия и метаболический ацидоз.

Если при надпочечниковой недостаточности в фазе субкомпенсации на ЭКГ, как правило, выявляются изменения конечной части желудочкового комплекса в виде депрессии сегмента *ST*, а также снижение вольтажа комплекса *QRS*, то в фазе декомпенсации и при острой надпочечниковой недостаточности на ЭКГ появляются изменения, связанные с гиперкалиемией: высокий заостренный («шпильеобразный», часто выше зубца *R*) зубец *T* при нормальном или укороченном интервале *Q-T*, удлинении атриовентрикулярной проводимости и расширении зубца *P*.

Даже при подозрении на острую надпочечниковую недостаточность, не боясь гипердиагностики, нужно сразу приступать к соответствующим лечебным мероприятиям. Более того, сами по себе явления прогрессирующего сосудистого коллапса неясного генеза практически всегда, помимо противошоковых и реанимационных мероприятий, требуют назначения кортикостероидов, предпочтительно гидрокортизона.

Л е ч е н и е. При острой надпочечниковой недостаточности лечение базируется на следующих основных принципах:

- массивная заместительная терапия кортикостероидами;
- коррекция электролитных расстройств;
- лечение заболевания, вызвавшего декомпенсацию (манифестацию) процесса, и симптоматическая терапия.

Препаратом выбора является гидрокортизон, в больших дозах дающий как глюко-, так и минералокортикоидные эффекты. Гидрокортизона гемисукцинат можно вводить как внутримышечно, так и внутривенно. Суспензия гидрокортизона ацетата вводится только внутримышечно и действует несколько более длительно, чем гемисукцинат при аналогичном введении. Вначале одномоментно внутривенно вводится 100 мг гидрокортизона. Затем устанавливается капельница и при относительно гладком течении в первые 2—4 ч вводится еще 200 мг гидрокортизона на изотоническом растворе хлорида натрия. Приведенные дозы достаточно условны. При отсутствии положительной динамики и уверенности в диагнозе суточная доза гидрокортизона может достигать до 800—1000 мг. При относительной стабилизации состояния на 3—4-е сутки переходят на внутримышечные инъекции в дозе 150 мг/сут. Это возможно только при стабилизации систолического артериального давления более чем на 90—100 мм рт.ст. Дальнейшая

тактика терапии соответствует таковой при декомпенсации хронической надпочечниковой недостаточности.

Изотонический раствор хлорида натрия переливается как минимум в объеме 2—3 л в сутки при учете возможных потерь жидкости со рвотой и при диарее. Кроме того, из-за опасности гипогликемий за сутки необходимо перелить не менее 1 л 10—20 % раствора глюкозы. Переливание калийсодержащих растворов категорически противопоказано.

Как указывалось, одной из самых частых причин декомпенсации заболевания являются инфекционные заболевания. При наличии лихорадки (за исключением случаев выраженного обезвоживания) антибиотики необходимо назначать даже при отсутствии явного очага инфекции.

Симптоматическая терапия чаще всего подразумевает коррекцию сердечно-сосудистых расстройств. При невозможности стабилизировать гемодинамику одними кортикостероидами необходимо дополнительное введение катехоламинов и аналептиков.

Мочегонные и сердечные гликозиды противопоказаны. В начале лечения целесообразно установить мочевого катетер, а при тяжелом состоянии — желудочный зонд. Если пациент находится в бессознательном состоянии, и то и другое обязательно.

Никакой разницы в подходах к лечению острого гипокортицизма различного генеза нет. Летальность от острой надпочечниковой недостаточности при всех ее формах составляет 40—50 %. Больше всего смертей приходится на ее острейшую форму и на первые сутки после развития.

П р о ф и л а к т и к а. Первичная профилактика острой надпочечниковой недостаточности подразумевает превентивное назначение кортикостероидов в ситуациях высокого риска (адреналэктомия при болезни и синдроме Кушинга, экстракция зуба у больного с тяжелым тиреотоксикозом), а также профилактику синдрома отмены глюкокортикоидов. В связи с широким использованием последних профилактика синдрома отмены имеет наибольшее практическое значение. Чем дольше больной получал глюкокортикоиды, тем медленнее их следует отменять. Легкие формы синдрома отмены проявляются миалгией, выраженной утомляемостью, головной болью, тошнотой. При тяжелых формах развиваются панмезенхимальная реакция с лихорадкой и генерализованной воспалительной реакцией и острая надпочечниковая недостаточность. Преднизолон, используемый с фармакотерапевтической целью в дозе 2,5—5 мг/сут, не приводит к подавлению функции коры надпочечников. После однедельного приема преднизолона по 15 мг/сут в течение последующих нескольких дней фиксируется понижение базальной секреции кортизола в ответ на стимуляцию синактемом. После 5—6-месячного курса глюкокортикоидной терапии гипотрофия коры надпочечников может развиваться примерно у 40 % больных. Если позволяет динамика патологического процесса, то любая исходная доза глюкокортикоидов может быть сразу снижена до уровня, который эквивалентен 15 мг преднизолона. Начиная с дозы 15 мг/сут максимально допустимая скорость снижения дозы составляет 2,5 мг в 2—3 дня.

7.11. Врожденная дисфункция коры надпочечников

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — группа ауто-сомно-рецессивно наследуемых нарушений синтеза кортикостероидов. Иногда в качестве синонима ВДКН используют термин «адреногенитальный синдром», что не вполне правильно, так как адреногенитальный

синдром обозначает патологические изменения наружных половых органов из-за нарушения выработки надпочечниковых гормонов, что может происходить и при других состояниях, например при вирилизирующих опухолях.

Патогенетической сущностью термина «дисфункция» применительно к коре надпочечников является угнетение выработки одних кортикостероидов при одновременном увеличении выработки других. В соответствии с дефектом того или иного фермента стероидогенеза в настоящее время описано 5 основных типов ВДКН:

- 1) дефицит StAR-протеина (липоидная гиперплазия коры надпочечников, синдром Прадера);
- 2) дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы (3 β -HSD);
- 3) дефицит P450c17 (17 α -гидроксилазы/C_{17,20}-лиазы; синдром Биглиери);
- 4) дефицит P450c21 (21-гидроксилазы): сольтеряющая, простая вирильная и неклассическая (постпубертатная) формы;
- 5) дефицит P450c11 (11-гидроксилазы).

По наличию или отсутствию гиперсекреции надпочечниковых андрогенов ВДКН подразделяют на:

- ВДКН с гиперпродукцией андрогенов: дефицит P450c21 и P450c11;
- ВДКН без гиперпродукции андрогенов: дефицит StAR-протеина, P450c17 и 3 β -HSD.

Этиология и патогенез. Понимание патогенеза всех форм ВДКН базируется на знании физиологии и биохимии стероидогенеза (см. раздел 7.2).

Более чем 90 % всех случаев ВДКН обусловлено дефицитом P450c21, второе место по распространенности занимает дефицит P450c11 (5–8 % случаев). Остальные формы ВДКН встречаются очень редко. Для дефицита P450c21, P450c11 и 3 β -HSD описаны так называемые неклассические формы, при которых отсутствует недостаточность секреции кортизола и которые диагностируются у взрослых.

Дефицит P450c21. Выделяют 3 варианта дефицита P450c21:

- дефицит P450c21 с сольтеряющим синдромом;
- простая вирильная форма (неполный дефицит P450c21);
- неклассическая форма (постпубертатная).

Ген фермента P450c21 расположен на коротком плече хромосомы 6 в зоне, соответствующей главному комплексу гистосовместимости III класса (MHC-III). Существует два гена — активный ген CYP21-B, кодирующий P450c21, и неактивный псевдоген CYP21-A (рис. 7.19). Эти гены в значительной мере гомологичны, что имеет принципиальное значение для возникновения большого числа мутаций, изменяющих структуру CYP21-B. Наличие рядом с кодирующим геном гомологичной ДНК-последовательности зачастую ведет к нарушениям спаривания в мейозе и как следствие этого — к конверсии генов (перемещение фрагмента активного гена на псевдоген) либо к делеции части смыслового гена. В обоих случаях функция активного гена нарушается. Наиболее часто встречаются 8вр-делеция, интрон-2-мутация и экзон-4-мутация.

На хромосоме 6 рядом с генами CYP21 находятся гены HLA и гены системы комплемента. Гены HLA наследуются кодоминантно, и между ними и генами CYP21 имеется тесное сцепление. Таким образом, у всех гомозиготных сибсов будет определяться идентичный HLA-гаплотип.

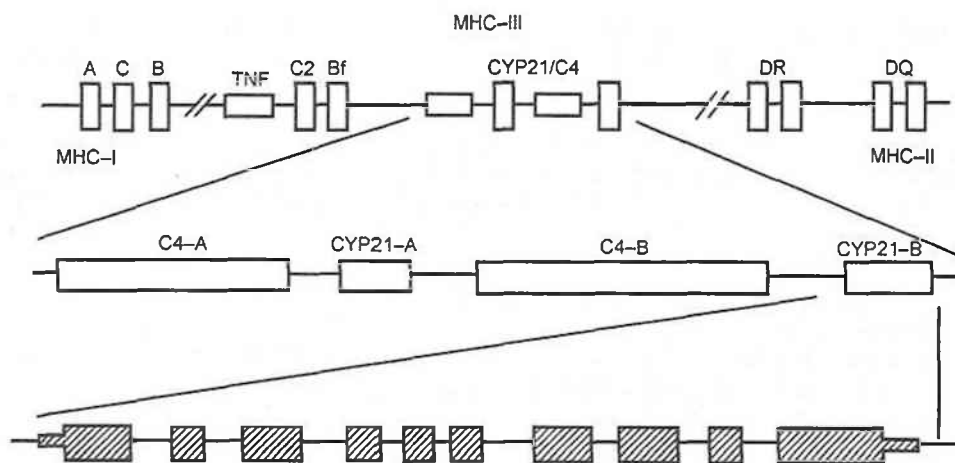


Рис. 7.19. Ген CYP21 (ген фермента P450c21) на коротком плече хромосомы 6 в регионе главного комплекса гистосовместимости III класса. Активный ген CYP21-B находится в тандеме с гомологичным псевдогеном CYP21-A; между ними расположен ген фактора комплемента C4. В нижней части рисунка схематически представлены 10 экзонов гена CYP21-B. В верхней части показаны соседние к региону CYP21/C4 регионы MHC-II и MHC-I.

Среди европейской расы распространенность дефицита P450c21 составляет около 1:11 900, при этом $\frac{2}{3}$ случаев приходится на сольтерную форму синдрома. У эскимосов Аляски распространенность болезни составляет 1:282.

Клинический фенотип определяется степенью активности мутировавшего гена CYP21-B. При ее полной утрате развивается сольтерный вариант синдрома, при котором нарушается синтез как глюкокортикоидов, так и минералокортикоидов. При сохранении умеренной активности фермента минералокортикоидная недостаточность не развивается в связи с тем, что физиологическая потребность в альдостероне примерно в 200 раз ниже, чем в кортизоле. Дефицит кортизола обуславливает гиперсекрецию АКТГ, которая приводит к гиперплазии коры надпочечников. Дефицит P450c21 приводит к изменению направления синтеза кортикостероидов в сторону андрогенов. Развивается гиперандрогения надпочечникового генеза.

Дефицит P450c11. Распространенность этого варианта ВДКН составляет 1:100 000 новорожденных. Среди марокканских евреев частота синдрома достигает 1:7000.

У человека имеется два изоэнзима P450c11: CYP11-B1 и CYP11-B2. Первый изоэнзим катализирует превращение дезоксикортикостерона в кортикостерон и 11-дезоксикортизола в кортизол. CYP11-B2 наряду с этим (11 β -гидроксилазная активность) способен превращать кортикостерон в альдостерон, в связи с чем его обозначают как альдостеронсинтетазу (P450aldo). Гены указанных ферментов локализируются на длинном плече хромосомы 8 и имеют значительную гомологию. Большинство описанных мутаций затрагивает ген CYP11-B1. При синдроме дефицита P450c11 связь между генотипом и фенотипом отсутствует.

При изолированном дефиците CYP11-B2 в результате мутации соответствующего гена развивается синдром изолированного гипоальдостерониз-

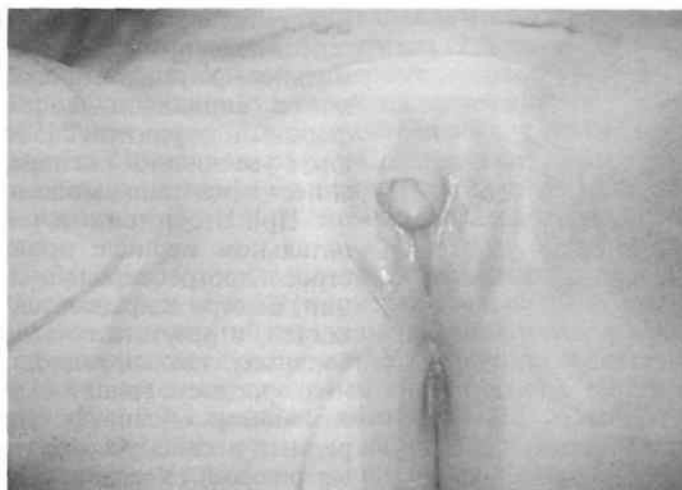


Рис. 7.20. Наружные половые органы у девочки с врожденной дисфункцией коры надпочечников.

ма. В литературе синдром часто обозначается как дефицит кортикостерон-метилоксидазы I и II типов (СМО-I и СМО-II). Чаще всего заболевание встречается в популяции иранских евреев. Клинически СМО-I и СМО-II ничем не различаются (см. далее).

Дефицит StAR-протеина. Этот редкий вариант ВДКН ранее описывался как дефицит фермента P450_{scc}. В дальнейшем было показано, что указанный синдром, заключающийся в нарушении синтеза всех стероидных гормонов, обусловлен недостаточностью StAR-протеина, который обеспечивает транспорт холестерина внутрь митохондрии (см. раздел 7.2). Недостаточность StAR-протеина в свою очередь обусловлена мутацией StAR-гена.

Дефицит 3 β -HSD. При этом синдроме имеется нарушение стероидогенеза как в коре надпочечников, так и в гонадах. Дефицит 3 β -HSD приводит к нарушению превращения Δ^5 -стероидов в Δ^4 -стероиды (прегненолона в прогестерон, ДЭА в андростендион). Существует 2 изофермента — 3 β -HSD-1 и 3 β -HSD-2, которые кодируют соответственно гены, располагающиеся на коротком плече хромосомы 1. В надпочечниках и гонадах преимущественно экспрессирован ген 3 β -HSD-2, мутации в котором приводят к развитию клинического синдрома.

Дефицит P450_{c17} (17 α -гидроксилазы/C_{17,20}-лиазы). При дефиците P450_{c17} развивается недостаточность кортизола и половых стероидов в гонадах при одновременном избытке минералокортикоидов. 17 α -гидроксилаза и C_{17,20}-лиаза кодируются одним и тем же геном, расположенным на хромосоме 10.

Клиническая картина. Дефицит P450_{c21}. В результате воздействия избытка надпочечниковых андрогенов, начиная уже с ранних стадий развития плода, у новорожденных девочек (генотипически) имеется интерсексуальное строение наружных гениталий (женский псевдогермафродитизм). Выраженность изменений варьирует от простой гипертрофии клитора до полной маскулинизации гениталий: penisобразный клитор с экстензией отверстия уретры на его головку (рис. 7.20). Строение внутрен-



Рис. 7.21. Внешний вид больной с вирильной формой ВДКН.

них гениталий у плодов с женским генотипом при ВДКН всегда нормальное. У генотипических мальчиков с вирильной и сольтеряющей формами дефицита P450c21 отмечаются увеличение размеров пениса и гиперпигментация мошонки.

При отсутствии лечения в постнатальном периоде происходит быстрое прогрессирование вирилизации. Быстро закрываются зоны роста костей, в результате чего у взрослых больных, как правило, отмечается низкорослость (рис. 7.21). Указанные изменения обозначаются как ускоренный псевдопубертат (pseudopubertas praecox). У девочек при отсутствии лечения определяется первичная аменорея, связанная с подавлением гипофизарно-яичниковой системы избытком андрогенов.

При сольтеряющей форме, помимо описанных симптомов вирилизации, на первый план выступают явления надпочечниковой недостаточности (дефицит кортизола и альдостерона).

Клинические проявления дефицита P450c21		
Дефицит глюкокортикоидов	Дефицит минералокортикоидов	Избыток надпочечниковых андрогенов
Слабость, апатия, низкая толерантность к стрессам, гипогликемии, аддисонические кризы	Гиперкалиемия, гипонатриемия, тяга к солевой пище, артериальная гипотензия, метаболический ацидоз	Пренатально: вирилизация наружных гениталий у девочек Постнатально: ускоренный псевдопубертат у лиц обоего пола

Типичными симптомами при этом являются слабое сосание, рвота, дизэлектrolитемия (гиперкалиемия, гипонатриемия), обезвоживание, метаболический ацидоз, нарастающая адинамия. Указанные симптомы в большинстве случаев манифестируют между 2-й и 3-й неделей после рождения ребенка. Одним из проявлений дефицита глюкокортикоидов является прогрессирующая гиперпигментация. Сольтеряющий (по сути, тот же аддисонический) криз может развиваться при стрессовых ситуациях (инфекции, лихорадка).

При неклассической (постпубертатной) форме дефицита P450c21 пренатальная вирилизация наружных гениталий и признаки надпочечниковой недостаточности отсутствуют. Клиническая картина значительно варьирует. Чаще всего эта форма синдрома диагностируется у женщин репродуктивного

возраста при целенаправленном обследовании по поводу нарушения менструальной функции, бесплодия, гирсутизма (2 % случаев последнего).

Простой вирильный вариант синдрома необходимо дифференцировать от андрогенпродуцирующих опухолей надпочечников и гонад, идиопатического преждевременного полового созревания у мальчиков, ВДКН в результате дефицита 11 β -гидроксилазы. Сольтерный синдром при дефиците P450c21 необходимо дифференцировать от других вариантов ВДКН (дефицит StAR-протеина, 3 β -HSD), псевдогиперальдостеронизма и ряда других состояний.

Дефицит P450c11. При классическом варианте синдрома нарушается синтез как глюко-, так и минералокортикоидов. За исключением очень редких случаев сольтерный синдром не развивается в связи с накоплением избытка дезоксикортикостерона. У большинства пациентов в первые годы жизни развивается артериальная гипертензия с сопутствующими ей осложнениями. Как и в случае дефицита P450c21, развивается вирильный синдром (интерсексуальное строение наружных гениталий у девочек, ускоренный псевдопубертат у лиц обоего пола).

Неклассическая форма дефицита P450c11 клинически не отличается от соответствующего варианта дефицита P450c21.

Обе формы дефицита альдостеронсинтетазы (СМО-I и СМО-II) клинически ничем не различаются. В зависимости от выраженности ферментного дефекта у новорожденных развивается сольтерный синдром. Дифференцировать необходимо от врожденной гипоплазии коры надпочечников, сольтерных форм ВДКН, а также псевдогиперальдостеронизма.

Дефицит StAR-протеина (липоидная гиперплазия надпочечников). Мальчики имеют женский фенотип или интерсексуальное строение гениталий, тогда как строение гениталий у девочек нормальное. Характерно раннее развитие острой надпочечниковой недостаточности с тяжелым сольтерным синдромом.

Дефицит 3 β -HSD. Клинически аналогичен дефициту StAR-протеина. Строение гениталий у девочек, как правило, нормальное. Может отмечаться умеренная вирилизация, обусловленная значительным избытком ДЭА. Дети выживают только при быстрой постановке диагноза и интенсивном терапевтическом вмешательстве.

Дефицит P450c17. Клинически проявляется артериальной гипертензией в сочетании с ложным мужским гермафродитизмом (недоразвитие наружных половых органов у мужчин) или нарушением вторичного полового развития у женщин (отсутствие развития молочных желез, полового оволосения и менархе). Дифференциальный диагноз наиболее часто необходимо проводить с синдромом тестикулярной феминизации, а также с другими более редкими формами ложного мужского гермафродитизма (дефицит 3 β -HSD, StAR-протеина, 5 α -редуктазы, дефект рецептора к ЛГ/ФСГ).

Д и а г н о с т и к а. **Дефицит P450c21.** Лабораторным маркером дефицита P450c21 является высокий уровень 17-ОН-прогестерона (17-ОН-Р). В моче может определяться высокий уровень экскреции прегнантриола — метаболита 17-ОН-Р. Характерным признаком сольтерной формы синдрома является высокая активность ренина плазмы (АРП). Кроме того, определяются высокие концентрации андростендиона и дегидроэпиандростерона (ДЭА). Стандартным методом диагностики всех форм дефицита P450c21 является тест с ¹⁻²⁴АКТГ (синактеном). Еще более надежным, чем определение в тесте одного только 17-ОН-Р, является исследование после стимуляции соотношения плазменных концентраций 17-ОН-Р/дезоксикортикостерон. При дефиците P450c21 указанное соотношение всегда превышает 12.

Основным показанием для пренатального скрининга дефицита P450c21 является наличие в семьях родителей случаев этого заболевания. Наиболее информативным исследованием является биопсия ворсин хориона с последующим молекулярно-генетическим анализом на 9—10-й неделе беременности. Другой возможностью является амниоцентез на 14—16-й неделе с последующим HLA-типированием и/или ДНК-анализом клеток и исследованием уровня 17-ОН-Р и андростендиона в околоплодных водах. Целью пренатальной диагностики является не аборт в случае обнаружения патологии, а назначение пренатального лечения.

Дефицит P450c11. Диагноз устанавливается при определении повышенных уровней 11-дезоксикортизола (S) и дезоксикортикостерона (ДОК). В тесте с $^{1-24}$ АКТГ происходит значительное увеличение концентрации обоих гормонов. В моче определяются высокие концентрации тетрагидро-S и тетрагидро-ДОК. Гиперсекреция ДОК обуславливает низкий уровень ренина, уровень альдостерона при этом снижен. Поскольку одновременно имеется повышенный уровень 17-ОН-Р, часто неверно устанавливается дефицит P450c21. Пренатальная диагностика подразумевает исследование уровня S и ДОК в околоплодных водах.

Дефицит альдостеронсинтетазы. Проявляется низким содержанием альдостерона в плазме и высокой активностью ренина плазмы. При СМО-I имеется дефект 18-гидроксилирования, что будет проявляться высоким уровнем кортикостерона. При СМО-II имеется дефект последующего дегидрирования 18-гидроксикортикостерона до альдостерона, в результате чего образуется избыток 18-гидроксикортикостерона. Уровень кортизола и его экскреция с мочой сохраняются в пределах нормы, биосинтез андрогенов не нарушен.

Дефицит StAR-протеина. Диагноз устанавливается на основе выявления характерных электролитных сдвигов (гиперкалиемия, гипонатриемия), высокого уровня АКТГ и низкого — всех кортикостероидов. В тесте с $^{1-24}$ АКТГ стимуляции секреции кортикостероидов не отмечается. При УЗИ выявляются увеличенные надпочечники.

Дефицит β -HSD. В плазме определяются высокие уровни Δ^5 -стероидов и дальнейший рост концентрации ДЭА в ответ на стимуляцию $^{1-24}$ АКТГ. Уровни Δ^4 -стероидов снижены.

Дефицит P450c17. В тесте с $^{1-24}$ АКТГ не происходит адекватной стимуляции секреции кортизола и 17-ОН-Р. Уровни ДОК и кортикостерона исходно повышены и значительно увеличиваются в ответ на введение АКТГ.

Гиперсекреция ДОК приводит к подавлению активности ренина плазмы и секреции альдостерона. В связи с этим может потребоваться проведение дифференциальной диагностики с различными формами гиперальдостеронизма.

Лечение. При ВДКН проводят заместительную терапию глюкокортикоидами, а при сольтеряющих формах — в сочетании с минералокортикоидами. Глюкокортикоидом выбора является таблетированный кортизол в суточной дозе 15—20 мг/м² поверхности тела. Доза разбивается на 2—3 приема, при этом $\frac{1}{2}$ — $\frac{2}{3}$ назначается утром. Детям синтетические глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметазон) лучше не назначать, поскольку на их фоне наблюдается задержка роста. В ряде случаев вполне оправдан прием синтетических глюкокортикоидов вечером или на ночь. Это позволяет добиться снижения выраженной гиперсекреции АКТГ. При сольтеряющих формах необходимо назначение 9 α -фторкортизола (кортинеф) в суточной дозе 20—200 мкг.

Контрольными параметрами при лечении глюкокортикоидами являются регресс симптоматики, нормальные рост и развитие ребенка. Из лабора-

торных данных важное, но не абсолютное значение имеют уровень 17-ОН-Р (при дефиците P450c21), АКТГ и надпочечниковых андрогенов. Принципиальным контрольным параметром при сольтерющей форме является активность ренина плазмы. На фоне адекватной терапии 9 α -фторкортизолом последняя должна оставаться в пределах нормы.

При сольтерющем кризе (острая надпочечниковая недостаточность) одномоментно вводится преднизолон в дозе 20 мг/м² (10 мг преднизолона у новорожденных, 25 мг у детей, 50 мг у взрослых). Одновременно осуществляется переливание изотонического раствора хлорида натрия и 5 % раствора глюкозы в дозе 100—200 мл/кг массы в сутки. После доставки пациента в специализированный стационар переходят на введение гидрокортизона.

При поздней постановке диагноза вирильных форм ВДКН у лиц с генетически женским полом могут понадобиться хирургические вмешательства для пластики наружных гениталий.

У взрослых пациентов и при постпубертатной форме в случае прекращения роста наиболее часто назначаются синтетические глюкокортикоиды, например дексаметазон 0,25 мг в сутки. Как правило, дополнительно назначаются антиандрогены: ципротерон (андрокур) 25—50 мг/м².

При пренатальном установлении диагноза ВДКН показана пренатальная терапия. Препаратом выбора является дексаметазон, который проникает через плаценту в неизменной форме. Если диагноз был установлен на 5—6-й неделе беременности, препарат назначается 3 раза в день по 0,5 мг. Если в дальнейшем выясняется, что плод имеет женский пол и гомозиготен, терапия продолжается до конца беременности. В противном случае лечение постепенно отменяется.

7.12. Феохромоцитома

Феохромоцитома (от *phaios* — темный, бурый; *chromos* — хром; *cyto* — клетка; *oma* — опухоль) — различные по локализации, секретирующие катехоламины (адреналин, норадреналин, дофамин) опухоли из хромоаффинных клеток (соли хрома окрашивают секреторные гранулы, содержащие катехоламины, в оттенки коричневого цвета вплоть до черного). По-другому опухоли могут обозначаться как хромоаффиномы, при их злокачественном характере — феохромобластомы.

Феохромоцитомы — опухоли, происходящие из симпатической нервной системы — клеток гребешка нервной трубки — эмбрионального зачатка нервной системы. Во время формирования последних клетки гребешка дифференцируются на две клеточные популяции:

- симпатобласты, из которых формируются симпатические ганглии и другие периферические структуры симпатической нервной системы;
- хромоаффинобласты, которые мигрируют на периферию вместе с симпатобластами, частично включаясь в структуру симпатических узлов, но главным образом формируя хромоаффинные органы — мозговое вещество надпочечников и многочисленные хромоаффинные тельца, располагающиеся повсеместно (предсердные, каротидные, ренальные, парааортальные и т.д.).

В результате феохромоцитомы нередко (10 %) формируются не из клеток мозгового вещества надпочечника, а из других структур симпатической нервной системы, т.е. имеют вненадпочечниковую локализацию.

Частота феохромоцитомы составляет 1—3 случая на 10 000 населения. На 1000 больных артериальной гипертензией приходится 1 случай феохромоцитомы.

Феохромоцитому иногда называют «десятипроцентной опухолью», поскольку приблизительно 10 % из них множественные, т.е. двусторонние и вненадпочечниковые, примерно 10 % выявляются в одной семье, около 10 % всех подобных опухолей регистрируются у детей. В детском возрасте из мозгового слоя, кроме того, формируются опухоли, практически не встречающиеся у взрослых, например параганглиомы и ганглионевромы.

Феохромоцитома относится к опухолям АПУД-системы и нередко сочетается с другими опухолями в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий 2-А типа (МЭН-2А), сочетаясь при этом с медуллярным раком щитовидной железы и гиперпаратиреозом (синдром Сиппла), значительно реже (МЭН-2Б) к этим компонентам добавляются невриномы слизистых оболочек, невропатия, патология мышц и скелета (синдром Горлина). В обоих случаях имеется аутосомно-доминантное наследование синдрома, при этом генетической основой является точечная мутация в RET-протоонкогене, локализованном в парацентромерном участке длинного плеча хромосомы 10, который кодирует структуру рецептора тирозинкиназы. Принципиальным отличием феохромоцитом в рамках МЭН является то, что в большинстве случаев (70 %) встречаются двусторонние опухоли (см. раздел 13.9).

П а т о г е н е з. Основное патогенетическое звено развития клинической картины феохромоцитомы — воздействие значительного избытка катехоламинов на большинство органов и систем организма, в первую очередь на сердечно-сосудистую. Как уже отмечалось, катехоламины различаются между собой не только местом образования, но и сродством (афинностью) к различным типам адренорецепторов. Так, дофамин и норадреналин являются преимущественно α -адреномиметиками, в то время как адреналин действует на оба типа рецепторов, но с преобладанием β -адренергического влияния.

Как указывалось в разделе 7.1, фермент фенилэтанол-амин-N-метилтрансфераза, превращающий норадреналин в адреналин, присутствует преимущественно в мозговом веществе надпочечников и отсутствует в экстраадреналовой хромоаффинной ткани. В связи с этим экстраадреналовые феохромоцитомы секретируют преимущественно норадреналин.

Кажется вполне логичными попытки осуществлять ориентировочную топическую диагностику феохромоцитом по определенным различиям в их клинической картине. В частности, если ведущим синдромом является артериальная гипертензия без тахикардии и выраженных метаболических нарушений, то опухоль, очевидно, продуцирует дофамин и норадреналин, а значит, это скорее всего вненадпочечниковая опухоль. Если же наряду с гипертензией отмечаются тахикардия, тремор, потливость, гипертермия и гипергликемия, — это надпочечниковая феохромоцитома, секретирующая преимущественно адреналин. Реальная клиническая ситуация не укладывается в эту схему.

Патогенез катехоламинового криза связан с одномоментным и массивным выбросом катехоламинов из опухоли в кровь. Это может произойти по различным причинам. В ряде случаев это обусловлено кровоизлиянием в опухоль — явлением, достаточно характерным для феохромоцитомы. Наиболее часто криз развивается под влиянием различных провоцирующих факторов: в связи с физическим напряжением, испугом или другим эмоциональным всплеском, введением некоторых сильнодействующих лекарственных

средств (симпатомиметики, инсулин, сердечные гликозиды), приемом определенной пищи (цитрусовые, сыр, шоколад, горчица, красные вина). Если феохромоцитома локализуется в стенке мочевого пузыря, криз может быть спровоцирован при мочеиспускании. У больного с большой феохромоцитомой надпочечниковой локализации катехоламиновый криз может возникнуть при пальпации живота и даже в результате наклона или резкого поворота туловища.

При патологоанатомическом исследовании феохромоцитомы представляются мягкими, сочными и имеют пятнистую желто-коричневую окраску. Однако цвет их может быть и бледно-серым, и темно-коричневым. Опухоли могут быть как сплошными, так и кистозными. В последних наиболее часто встречаются очаги кровоизлияний. Размеры опухоли различны. Описаны новообразования, достигавшие в поперечнике 15–16 см. Хромаффинные опухоли хорошо васкуляризованы, обычно они не срастаются с соседними органами. Злокачественные феохромоцитомы составляют 6–10 % общего числа хромаффинных опухолей, при двусторонних — до 30 %. Феохромобластомы дают метастазы в печень, легкие, кости и лимфатические сосуды. На разрезе в опухолях могут обнаруживаться очаги кровоизлияний, скопления гемосидерина, очаги некрозов, разрастания соединительной ткани.

Важное клиническое значение имеет вопрос о локализации опухолей. Как указывалось, около 90 % опухолей локализуется в надпочечнике, при этом несколько чаще в правом. Остальные примерно 10 % вненадпочечниковых и 1,5 % множественных опухолей могут располагаться в правом или левом околопозвоночном поясничном пространстве, перед большими сосудами брюшной полости, в аортальном ганглии Цукеркандля, в чревном узле, в левом грудном околопозвоночном пространстве. Описаны случаи локализации феохромоцитомы в мочевом пузыре, головном мозге, на шее, в перикарде и т.д. Множественность локализации феохромоцитом очень затрудняет их диагностику и лечение (рис. 7.22).

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. Чаще всего феохромоцитомы любой локализации клинически проявляются артериальной гипертензией, которая обычно носит кризовый характер. Катехоламиновый криз является самой

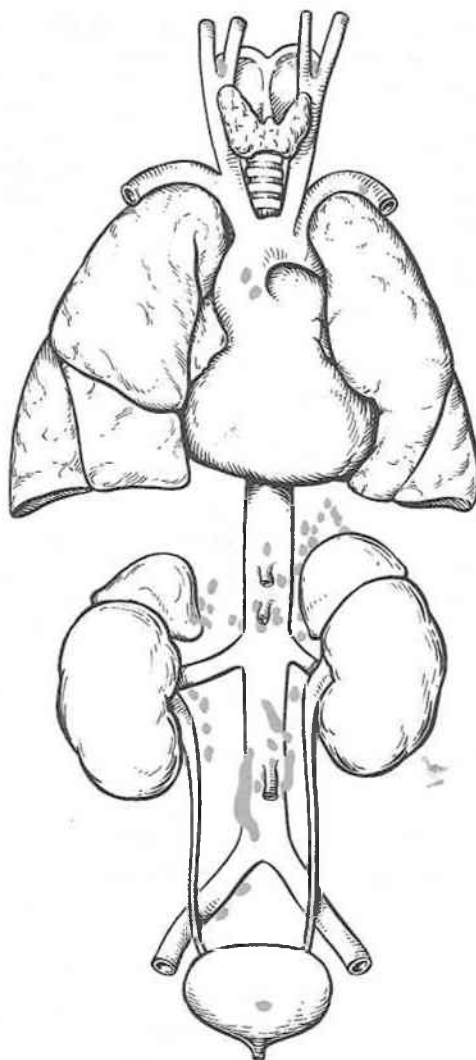


Рис. 7.22. Возможные варианты локализации феохромоцитомы.

опасной разновидностью гипертонического криза, так как в большинстве случаев такой криз заканчивается или тяжелым осложнением (отек легких, инфаркт миокарда, мозговой инсульт), или смертью больного.

Наряду с артериальной гипертензией феохромоцитомы сопровождаются множеством других симптомов и синдромов. Их возникновение и сочетание определяются многими факторами, большинство которых не поддается анализу. Здесь важны количество и спектр выделяющихся гормонов, причем не только катехоламинов, так как феохромоцитомы способны продуцировать многие другие биогенные амины и пептиды (серотонин, гистамин, брадикинин и пр.). Адреномедуллин — вещество белковой природы, также продуцируется тканью феохромоцитомы, с его гиперсекрецией связывают развитие такого симптома, как ортостатическая гипотензия.

Клинически феохромоцитомы проявляется в виде кризов с повышением артериального давления и его нормализацией в межкризовый период. Повышение артериального давления сочетается с адренергическими симптомами (общая слабость, потливость, сердцебиение, раздражительность и др.). У половины больных феохромоцитомы проявляется постоянной гипертензией, на фоне которой периодически возникают кризы. Сочетание артериальной гипертензии с триадой симптомов: головная боль, потливость и тахикардия — имеет при установлении диагноза феохромоцитомы специфичность 94 % и чувствительность 90 %.

Распространенность симптомов феохромоцитомы, %	
Артериальная гипертензия:	> 95
— постоянная	15—25
— постоянная с кризами	50—60
— только кризы	25
Головные боли	80—95
Потливость	65—70
Сердцебиение	60—70
Нервозность/раздражительность	20—50
Похудание	20—50
Тошнота/рвота	20—50
Слабость/утомляемость	20—50

Как неоднократно указывалось, наиболее опасным осложнением феохромоцитомы является катехоламиновый криз. Во время криза регистрируется синусовая тахи-, реже брадикардия, на ЭКГ нередко отмечаются инверсия зубца *T*, блокады ножек пучка Гиса, суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы. На высоте криза обычно возникает картина субэндокардиальной ишемии, различные аритмии (обычно синусовая тахикардия с полиморфными экстрасистолами) и даже картина острого трансмурального инфаркта миокарда (куполообразное повышение сегмента *ST*). Может быть зарегистрирована миграция водителя ритма. В большинстве случаев это скоропреходящие нарушения, бесследно исчезающие после купирования катехоламинового криза. Иногда, особенно при вненадпочечниковой локализации, катехоламиновые кризы протекают под маской острой хирургической, акушерско-гинекологической, психоневрологической и урологи-

ческой патологии. Неоднократно сообщалось о лапаротомии, предпринимавшейся во время катехоламинового криза, маскировавшегося под острую кишечную непроходимость, деструктивный холецистопанкреатит, прободную язву желудка. Трагический исход этих ошибок практически неотвратим. Необходимо подчеркнуть опасность любых оперативных вмешательств при феохромоцитоме, проводимых без соответствующей подготовки. Анамнез больного с указанием на благополучно перенесенные оперативные вмешательства во время предполагаемого наличия феохромоцитомы практически исключает последнюю. У беременных катехоламиновый криз почти неотличим от токсикоза беременных. Следует помнить, что манифестация феохромоцитомы у женщин нередко происходит именно во время беременности. Катехоламиновый криз отличается высоким риском опасных для жизни осложнений и нередко парадоксальной реакцией (рикошетным повышением артериального давления в ответ на стандартную антигипертензивную терапию). Существует несколько важных анамнестических и клинических ориентиров, которые позволяют предположить опухолевую природу симпатoadреналового пароксизма:

- острое развитие и относительно быстрое самостоятельное купирование криза;
- очень высокая, преимущественно систолическая, артериальная гипертензия ($>250/130$ мм рт.ст.);
- повторные подобные кризы в анамнезе;
- связь гипертонического криза с определенными провоцирующими факторами;
- тахикардия, тремор, гипергидроз, бледность, широкие зрачки;
- явления гиперметаболизма: повышение температуры, похудание, гипергликемия, глюкозурия;
- парадоксальная гипертензионная реакция на анестетики и некоторые антигипертензивные препараты (дибазол, β -адреноблокаторы).

Гиперпродукция катехоламинов приводит к ряду обменных нарушений, которые в клинической картине всегда уходят на второй план. Наиболее часто (30—80 %) развивается нарушение толерантности к углеводам. Стимуляция гипофизарно-надпочечниковой системы, как правило, сопровождается гиперкортизолемией. На фоне катехоламинового криза нередко обнаруживается значительное увеличение уровня альдостерона. Последнее сопровождается нормальным или повышенным уровнем ренина, что позволяет дифференцировать феохромоцитому от первичного гиперальдостеронизма.

Д и а г н о с т и к а. Плазменный уровень катехоламинов достаточно широко варьирует у здоровых людей, что создает значительные сложности для его интерпретации. Верхняя граница нормы у здоровых людей для адреналина составляет около 100 пг/мл, для норадреналина — 500 пг/мл. Уровень адреналина более 500 пг/мл и норадреналина более 2000 пг/мл в большинстве случаев свидетельствует о наличии феохромоцитомы.

У пациентов с умеренно повышенным уровнем катехоламинов информативен тест с клонидином (клофелином). Исследуется исходный уровень норадреналина и через 3 ч после приема 0,3 мг клонидина внутрь. Первый забор крови производится после 30-минутного лежания в покое. Если уровень норадреналина снижается до нормальных значений, то в большинстве случаев можно исключить феохромоцитому.

Для верификации диагноза феохромоцитомы предложено множество фармакологических проб, однако их диагностическое значение невелико.

Из-за высокого риска осложнений, обусловленных проведением провоцирующих проб с гистамином, тирамином и глюкагоном, от них в настоящее время отказались.

Блокирующие пробы с празозином и тропafenом, α -адреноблокатором, эффективно снижающими артериальное давление при феохромоцитоме, удобны тем, что могут использоваться и как тест для диагностики феохромоцитомы, и как лечебное мероприятие. Артериальное давление в начале пробы должно быть не менее 190/120 мм рт.ст., так как в процессе проведения пробы в случае феохромоцитомы оно снизится не менее чем на 50 мм рт.ст., а регистрация артериального давления должна выполняться в течение 10 мин.

Значительно большую информативность имеет исследование экскреции свободного адреналина и норадреналина с мочой. Чувствительность этого метода при диагностике феохромоцитомы составляет 70—100 %. Еще большую (77—100 %) чувствительность имеет исследование суточной экскреции с мочой метанефрина и норметанефрина.

Наиболее информативным лабораторным исследованием при диагностике феохромоцитомы считается определение экскреции с мочой ванилилминдальной кислоты (ВМК). Еще большее значение придается исследованию экскреции ВМК в трехчасовой порции мочи, собранной после гипертонического криза.

После лабораторного подтверждения гиперпродукции катехоламинов проводится топическая диагностика феохромоцитомы. Трудности связаны с разнообразием их вненадпочечниковой локализации: от полости малого таза до внутричерепного пространства. При топической диагностике феохромоцитомы с учетом высокого риска катехоламинового криза предпочтение нужно отдавать неинвазивным методам интроскопии: ультразвуковому и радиоизотопному сканированию с метайод- ^{131} I-бензилгуанидином, компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Лишь при неэффективности этих методов используется ангиография, которая позволяет селективно определять уровень катехоламинов в крови, оттекающей от места предполагаемого расположения феохромоцитомы. К моменту диагностики феохромоцитомы обычно имеет большие размеры, и поскольку 90 % опухолей локализуется в надпочечниках, то КТ и МРТ позволяют диагностировать их с большой степенью достоверности при типичной локализации опухоли.

Д и ф ф е р е н ц и а л ь н а я д и а г н о с т и к а. Катехоламиновые кризы сопровождаются типичными признаками тиреотоксикоза: тремором рук, потливостью, повышенной раздражительностью и эмоциональной лабильностью, поэтому данные симптомы служат поводом для ошибочной диагностики токсического зоба.

Большую сложность представляет проведение дифференциального диагноза катехоламинового и так называемого кластерного криза — разновидности диэнцефального криза с яркими психовегетативно-сосудистыми проявлениями. Патогенетическую основу кластерного криза составляет острое нарушение тонуса различных церебральных сосудов, что проявляется резчайшими приступообразными головными болями с умеренным повышением системного артериального давления. Разнообразная психопатологическая и вегетативная симптоматика (амавроз, тошнота, рвота, боли в животе, бледность, гипергидроз, тремор) довершают сходство кластерного и феохромоцитомного кризов. Важно помнить, что кластерные кризы имеют отчетливую семейно-наследственную предрасположенность и характерны для мужчин в возрасте от 20 до 30 лет.

В отличие от кратковременных катехоламиновых кризов диэнцефальные кризы длятся несколько часов или даже дней, хотя выход из того и дру-

того криза может быть быстрым, когда все симптомы внезапно исчезают и появляется обильный диурез с выделением светлой мочи низкой относительной плотности. Но гораздо чаще заключительная фаза диэнцефального криза затягивается на много часов и дней. Разрешающий период сопровождается выраженной слабостью, вялостью, сонливостью, депрессией, головокружением, мигренью, болями в сердце и животе, нередко неустойчивыми жаждой и голодом. Характерно также, что у больных с диэнцефальными кризами в межприступном периоде имеются достаточно выраженные и разнообразные психоэмоциональные и нейровегетативные симптомы, в то время как при катехоламиновых кризах опухолевой природы в промежутках между кризами, как правило, клинических проявлений нет.

Возможна гипердиагностика катехоламинового криза при акродинии — синдроме, для которого также характерны артериальная гипертензия, тахикардия и усиленное потоотделение. Такая же ошибка возможна при мигрени, климактерическом вегетоневрозе и даже у лиц с истерическим складом личности. Однако во всех случаях лабораторное исследование помогает поставить диагноз.

Феохромоцитому чаще предполагают, чем подтверждают. Наиболее часто приходится дифференцировать ее от эссенциальной гипертензии и нейроциркуляторной дистонии.

Клинический пример

Больная Д., 40 лет, поступила с жалобами на периодически возникающие подъемы артериального давления до 210—230/150 мм рт.ст., которые сопровождались ощущением страха, потливостью, сердцебиением. На протяжении последних 5 лет отмечает прогрессивное снижение массы тела на 10 кг. За 6 лет до настоящего обследования пациентке была выполнена операция по поводу «узла» в щитовидной железе (результаты гистологического исследования неизвестны).

Данные осмотра: при поступлении общее состояние больной удовлетворительное, обращает на себя внимание астенический тип телосложения, масса тела 65 кг, рост 162 см. В других органах патологических изменений не выявлено. Артериальное давление вне приступа 150/100 мм рт.ст., пульс 98 уд/мин. Общий и биохимический анализы крови без отклонений. На ЭКГ ритм синусовый, 100 уд/мин, горизонтальная электрическая ось сердца, гипертрофия левого желудочка. Семейный анамнез: отец больной умер в молодом возрасте «от инсульта» (вскрытия не производилось), у больной две здоровых сестры и один рано умерший брат, причины смерти которого она не знает.

Таким образом, гиперпродукция катехоламинов была подтверждена лабораторно. Следующим этапом явилась топическая диагностика феохромоцитомы. УЗИ: в области верхнего полюса правой почки выявляются три гиперэхогенных образования с диаметром 48, 26, 28 мм; в проекции левого надпочечника два гиперэхогенных образования с четкими контурами с диаметром 40 и 15 мм.

Суточная экскреция катехоламинов и их метаболитов		
	Показатель	Норма
Адреналин, нмоль/сут	876,3	2,7—188,4
Норадреналин, нмоль/сут	3492,8	0,0—481,1
ВМК, мкмоль/сут	50,3	2,7—37,7
Дофамин, нмоль/сут	2385,4	121,4—2425,2
ДОФА, нмоль/сут	959,2	7,4—804,4
ГВК, мкмоль/сут	57,0	1,52—26,3

Заключение: двусторонние объемные образования надпочечников. Данные УЗИ были полностью подтверждены результатами КТ надпочечников. Больной выполнена операция: двусторонняя адреналэктомия, удаление гормонально-активных опухолей надпочечников. Доступ — срединная лапаротомия. Гистологическое заключение: феохромобластома. Послеоперационное течение без осложнений, больная получает заместительную терапию кортикостероидами.

После операции были повторно пересмотрены микропрепараты щитовидной железы, полученные 6 лет назад, где была обнаружена медуллярная карцинома. Анализ данных родословной подтверждал высокую вероятность возможности синдрома МЭН-2.

Лечение. Основным методом лечения феохромоцитомы является ее оперативное удаление. Консервативная терапия должна проводиться только в качестве предоперационной подготовки, а также у неоперабельных больных. Предоперационная подготовка обязательна, так как больной может погибнуть во время операции вследствие сердечно-сосудистых осложнений.

Лечение проводится α -адреноблокаторами, обычно длительно действующим препаратом феноксибензамином (по 10 мг 2 раза в день) и β -адреноблокаторами. Последние, как правило, не применяются изолированно без α -адреноблокаторов. За 5—7 дней до операции вместо феноксибензамина назначается быстродействующий препарат фентоламин (реджитин), а также празозин. Эти же препараты являются средством выбора для купирования катехоламинового криза.

У больных с тяжелой миокардиодистрофией, вызванной избытком катехоламинов, подготовка к операции должна быть более длительной. Кроме того, всем больным обязательно назначают высококалорийную диету, полный покой.

Для премедикации больным с феохромоцитомой назначают барбитураты, транквилизаторы, лидол и фенотиазиновые препараты, так как последние угнетают адренергические реакции и высвобождение катехоламинов. Атропин усиливает сопровождающую это заболевание тахикардию. Для наркоза обычно применяют тиопентал натрия, который не стимулирует секрецию катехоламинов и не потенцирует их аритмический эффект. В случае возникновения аритмии следует ввести внутривенно лидокаин.

При обнаружении во время операции феохромоцитомы прежде всего необходимо перевязать центральную надпочечниковую вену, чтобы предотвратить поступление катехоламинов в кровоток. Перевязка ее в непосредственной близости от нижней полой вены или левой почечной вены связана с опасностью их ранения и профузного кровотечения, которое особенно часто развивается при злокачественных опухолях.

После удаления феохромоцитомы артериальное давление сразу снижается, вызывая тяжелый коллапс. Если давление не падает, необходимо провести пробу с тропафеном (реджитином) на столе. Положительный результат свидетельствует о двусторонней локализации опухоли. В таких случаях операция должна быть продолжена: проводится ревизия второго надпочечника, а также поиск эктопически расположенной опухоли.

После удаления феохромоцитомы, если поражения сердечно-сосудистой системы, почек и глазного дна не достигли необратимой стадии, наступает полное выздоровление больного. В случае неоперабельности феохромобластом проводится лечение адренолитическими препаратами и цитостатиками. При синдроме Сиппла, чтобы избежать смертельных осложнений, целесообразно вначале удалить феохромоцитому, а затем произвести экстирпацию щитовидной железы.

8.1. Анатомия и физиология репродуктивной системы женского организма

Яичник (*ovarium*, *oorhagon*) — парный орган женской репродуктивной системы и одновременно железа внутренней секреции. Яичники располагаются в так называемой яичниковой ямке в полости малого таза. Один, свободный край яичника обращен в полость, другой, через который в ворота яичника входят яичниковые артерия, нервы и выходят вены и лимфатические сосуды, прикрепляется с помощью заднего листка собственной связки яичника к латеральной стенке малого таза (рис. 8.1).

Яичник имеет овоидную форму, несколько уплощен в переднезаднем направлении. Масса его в норме не превышает 5—8 г. Размеры яичника составляют 2,5—5,5 см в длину, 1,5—3,0 см в ширину и до 2 см в толщину. На розоватой поверхности яичника рожавшей женщины видны множественные рубцы и углубления — следы овуляции и преобразования желтых тел.

Кровоснабжение яичника осуществляется ветвями яичниковой артерии, которые отходят от брюшной аорты и от яичниковых ветвей маточной артерии. Венозный отток происходит по одноименным венам. Кровь по венам правого и левого маточных сплетений частично оттекает в яичниковые вены, что позволяет при определенном уровне местной гемодинамики биологически активным веществам матки оказывать свое действие на функцию яичников.

Яичник не покрыт брюшиной, за исключением брыжеечного края. Его поверхность выстлана однослойным зародышевым эпителием на тонкой базальной мембране с практически полностью отсутствующей соединительнотканной «подложкой», что благоприятствует разрыву зрелого фолликула (граафова пузырька).

Яичник состоит из двух слоев: коркового вещества, покрытого белочной оболочкой, и мозгового вещества. Отдельно рассматривается участок ворот яичника, лишенный текалютеиновых клеток стромы, содержащий зернистые гранулоциты (аналогичные клеткам Лейдига в яичках), которые отвечают за выработку яичниковых андрогенов.

Корковое вещество образовано фолликулами различной степени зрелости (от примордиальных до атрезирующихся), расположенными в соединительнотканной строме. Между фолликулами находятся атретические тела, число которых нарастает к концу репродуктивного периода жизни женщины. Атретические тела формируются из фолликулов, прекративших свое развитие в разных стадиях.

Примордиальные (первичные) фолликулы образованы овоцитом I порядка, находящимся в диплоте профазы первого деления мейоза, который окружен 1—2 слоями фолликулярных клеток. Между овоцитом и фолликулярными клетками расположена нежная прозрачная оболочка. Одновременно в каждом яичнике выявляется несколько десятков фолликулов, находящихся в различных стадиях роста и созревания. Превращение пер-

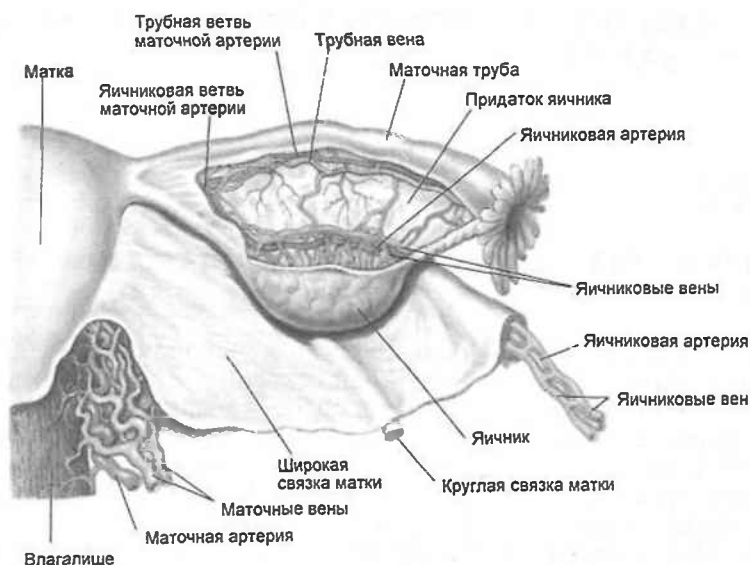


Рис. 8.1. Яичник.

вичного фолликула в зрелый, или третичный, сопровождается следующими изменениями. Завершается первое деление мейоза, в результате чего высвобождается одно направительное (полярное) тельце и образуется овоцит II порядка. Прозрачная оболочка достигает максимального развития, превращаясь в лучистый венец, покрытый 1—2 слоями хаотично лежащих фолликулярных клеток. Клетки лучистого венца имеют длинные отростки, проникающие через прозрачную оболочку и достигающие поверхности овоцита; по ним к овоциту поступают питательные вещества, из которых затем синтезируются липопротеиды желточных включений яйцеклетки. В фолликуле образуется полость, которая достигает максимального размера перед овуляцией (полость заполнена фолликулярной жидкостью, содержащей эстрогены). Одновременно происходит отеснение овоцита к одному из полюсов фолликула; при этом овоцит с окружающей его вторичной оболочкой и фолликулярными клетками выпячивает стенку фолликула в виде яйценосного бугорка. Слой фолликулярных клеток под действием ростовых факторов кровеносных сосудов стромы превращается в два слоя: внутреннюю и наружную теку фолликула. В первой расположены многочисленные glanduloциты вокруг разветвленных капилляров, а вторая представлена плотной соединительной тканью, практически полностью лишенной сосудов (рис. 8.2).

Перед овуляцией третичный фолликул достигает такого размера (1,5—2 см, по данным УЗИ), что выпячивает поверхность яичника, причем яйценосный бугорок с овоцитом оказывается в выступающей части бугорка. Дальнейшее увеличение количества фолликулярной жидкости ведет к переполнению полости фолликула и его разрыву — овуляции. После овуляции овоцит II порядка, окруженный лучистым венцом, попадает из брюшной полости в воронку маточной трубы и далее в ее просвет. Здесь завершается второе деление мейоза и образуется зрелая яйцеклетка, готовая к оплодотворению.

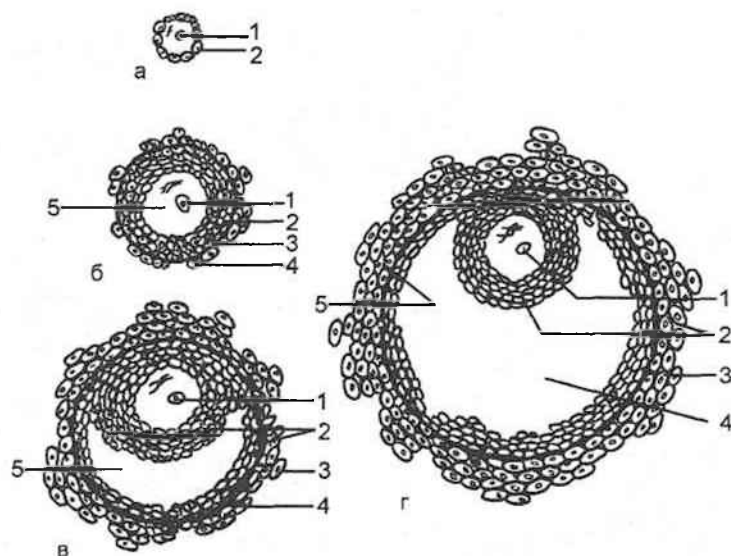


Рис. 8.2. Этапы развития доминантного фолликула.

а — примордиальный (первичный) фолликул; б — преантральный фолликул; в — антральный фолликул; г — преовуляторный фолликул;
1 — яйцеклетка; 2 — клетки гранулезы; 3 — клетки теки; 4 — базальная мембрана; 5 — полость фолликула.

Под влиянием овуляторного увеличения уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) происходит формирование желтого тела из элементов стенки лопнувшего фолликула. Эпителиальные клетки зернистого слоя фолликула интенсивно размножаются и, накапливая липохромы, превращаются в лютеиновые клетки; сама оболочка обильно васкуляризуется. С этого момента (стадия расцвета) желтое тело начинает продуцировать значительные количества прогестерона. Продолжительность этой фазы развития фолликула различна: если оплодотворения не произошло, то через 10—12 дней наступает регресс менструального желтого тела, если же оплодотворенная яйцеклетка внедрилась в эндометрий и образующаяся бластула стала синтезировать хорионический гонадотропин (ХГ), то желтое тело становится желтым телом беременности (рис. 8.3).

Регресс желтого тела ведет к замещению атрофирующихся железистых клеток соединительной тканью, которая формирует рубец — белое тело. Последнее рассасывается на протяжении нескольких лет.

Значительное число фолликулов претерпевает инволюцию, не достигая полной зрелости. Гибель овоцита в фолликуле приводит к атрофии зернистого слоя фолликула и пролиферации и гипертрофии интерстициальных клеток, которые напоминают по форме и виду лютеиновые клетки желтого цвета. Спустя некоторое время на месте атретических фолликулов остаются лишь скопления интерстициальных клеток.

Понимание патогенеза и клинических особенностей многих заболеваний репродуктивной системы базируется на знании общих вопросов эмбриологии и генетики пола.

Формирование гонадного пола зависит по меньшей мере от трех изученных к настоящему времени групп генов. Первая из них — локализован-

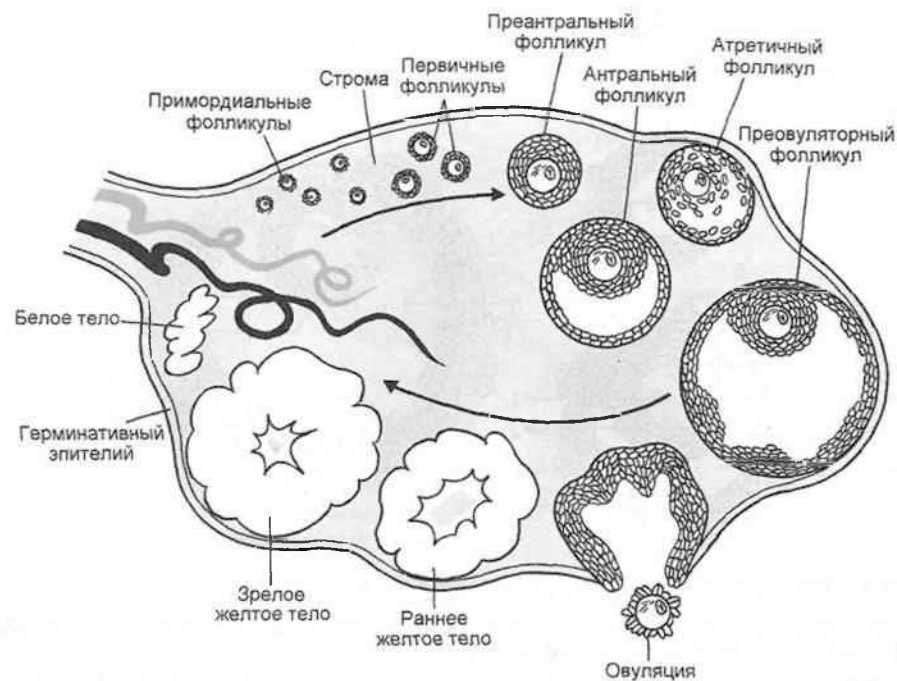


Рис. 8.3. Изменения в зрелом яичнике в течение овуляторного цикла.

ные перичентомерно на Y-хромосоме несколько копий гена, кодирующего синтез Н-У-антигена. Отсутствие Y-хромосомы приводит к дифференцировке гениталий по женскому фенотипу у лиц с кариотипом 45XO (синдром Шерешевского—Тернера).

На X-хромосоме находится ген, регулирующий экспрессию Н-У-антигена. Примером его действия могут служить семейные случаи «чистой» дисгенезии гонад у особей с женским фенотипом, «полосковидными» гонадами, нормальным мужским кариотипом 46XY и отсутствием Н-У-антигена. Другой вариант действия гена включает снижение количества Н-У-антигена на клеточной стенке у больных с большим количеством X-хромосом — XXУ, XXXУ и т.п. Существует третья группа генов, расположенных на аутосомах, которые определяют структуру рецепторов плазматической клеточной мембраны, предназначенных для взаимодействия с Н-У-антигеном.

До начала формирования яичников недифференцированные половые клетки — гоноциты на 4—5-й неделе беременности мигрируют из эктодермы через энтодерму стенки желточного мешка в мочеполовые бугорки (валики) — первичные недифференцированные гонады, лежащие в основании первичной почки (рис. 8.4).

На протяжении первых 6 нед беременности яички и яичники у плода не различаются. Яички у плода дифференцируются раньше яичников примерно на 5—6 нед под воздействием прогрессирующего нарастания продукции тестостерона интерстициальными клетками. Овоциты, дифференцирующиеся из первичных овогоний, появляются только на 11—12-й неделе внутриутробного развития. Дифференцировка системы внутренних половых протоков определяется гормональной активностью гонад: для нормаль-

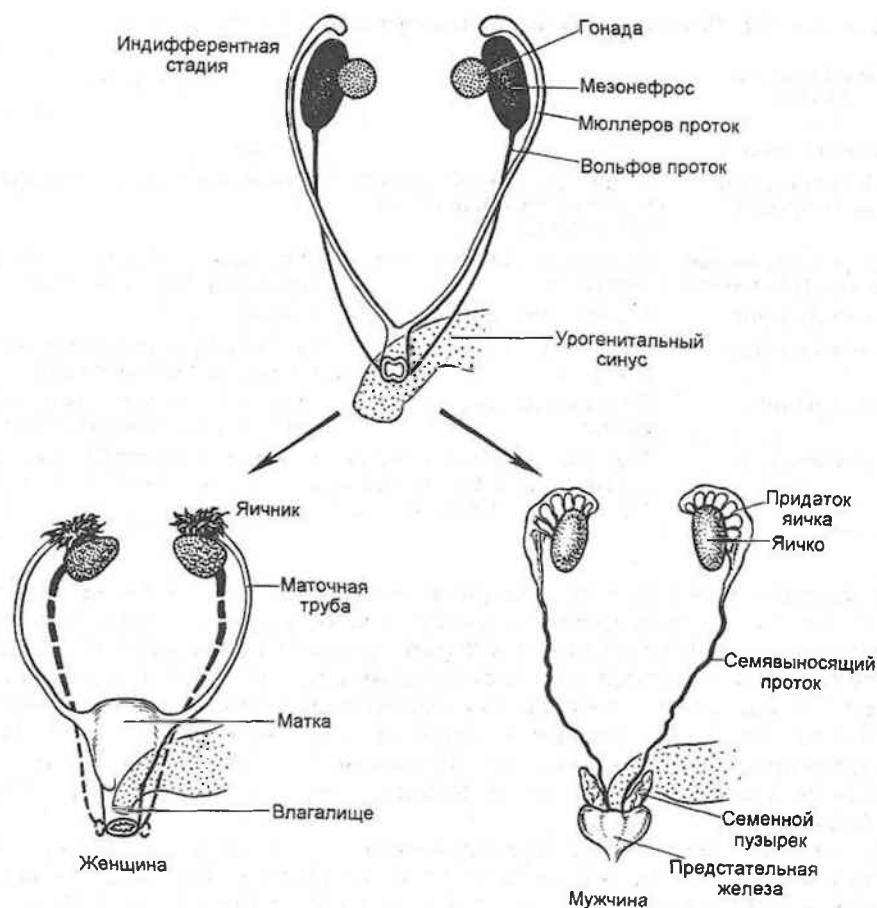


Рис. 8.4. Дифференцировка внутренних половых органов.

ного развития мужской системы необходимы андрогены, при их отсутствии по той или иной причине внутренние и наружные половые органы развиваются по женскому типу.

Из вольфовых протоков у мужского плода образуются семявыносящие протоки, семенные пузырьки и придатки яичек, у женского плода вольфовы протоки атрофируются. У женского плода мюллеровы протоки сливаются по средней линии и образуют маточные трубы, матку и верхнюю часть влагалища, у мужского плода мюллеровы протоки подвергаются регрессии под действием ингибирующего вещества, выделяемого яичками.

Наружные половые органы как у женщины, так и у мужчины образуются из общей закладки, что при нарушении полового развития может привести к интерсексуальному (неопределенной половой принадлежности) строению наружных гениталий (табл. 8.1).

Формирование яичников и женского полового тракта заканчивается к 7-му месяцу внутриутробного периода, причем яичник проходит все фазы своего развития, не проявляя в отличие от яичка секреторной активности.

Таблица 8.1. Развитие внутренних и наружных половых органов

Эмбриональный источник	Мужчина	Женщина
Первичная гонада	Яичко	Яичник
Вольфов (мезонефральный) проток	Семявыносящий проток, семенные пузырьки, придаток яичка	Преимущественно атрофируется
Мюллеров (парамезонефральный) проток	Преимущественно атрофируется	Маточные трубы, матка, верхняя часть влагалища
Половой бугорок	Головка полового члена	Клитор
Половые складки	Сливаются, образуя пещеристые тела	Остаются раздельными, образуя малые половые губы
Половые валики	Сливаются, образуя мошонку	Остаются раздельными, образуя большие половые губы
Урогенитальный синус	Предстательная и бульбoureтральная железы, простатическая часть уретры	Нижняя часть влагалища, бартолиниевы и скениевы железы

К моменту рождения от исходного числа овогониев остается не более 4—5 %: большая часть клеток подвергается разрушению, оставшиеся же представляют собой вступившие в период роста овоциты I порядка. Общее число фолликулов к рождению составляет около 2 млн. Их число сокращается в 8—10 раз к моменту установления менструального цикла, не превышая 30—40 тыс. С наступлением половой зрелости лишь незначительная часть примордиальных фолликулов (примерно $1/500$ — $1/1000$) поочередно развивается до зрелого фолликула. Остальные подвергаются атрезии и обратному развитию.

До начала пубертатного периода в яичниках происходит независимый от влияния гонадотропинов очень медленный рост первичных фолликулов, что ведет к образованию фолликулов с небольшой полостью. Дальнейший рост с образованием зрелых фолликулов возможен лишь под действием гормонов гипофиза.

В овариальном цикле принято различать две фазы — фолликулярную и лютеиновую, которые разделены двумя событиями — овуляцией и менструацией (рис. 8.5).

В фолликулярной фазе секреция ФСГ гипофизом стимулирует процессы роста и развития первичных фолликулов, а также выработку эстрогенов клетками фолликулярного эпителия. Наряду с эстрогенами секретируются небольшие количества прогестинов, преимущественно прогестерона. Кроме того, в фолликулярной жидкости растущих и зрелых фолликулов обнаруживается белковый гормон гонадокринин (аналогичный ингибину яичек), который угнетает рост овоцитов и созревание фолликулов, что ведет к их атрезии. Данный процесс направлен как на предотвращение суперовуляции (созревание избыточного количества яйцеклеток), так и на гибель зрелого фолликула, если овуляция не наступила по другим причинам. Из множества начинающих рост в очередном цикле фолликулов окончательной зрелости достигнет только 1, реже 2—3. Последний факт обуславливает возникновение ди- или исключительно редко полизиготной беременности.

Предовуляторный выброс гонадотропинов определяет сам процесс овуляции. В это время наблюдаются выраженная гиперемия яичника, повышение проницаемости гематофолликулярного барьера с последующим разви-

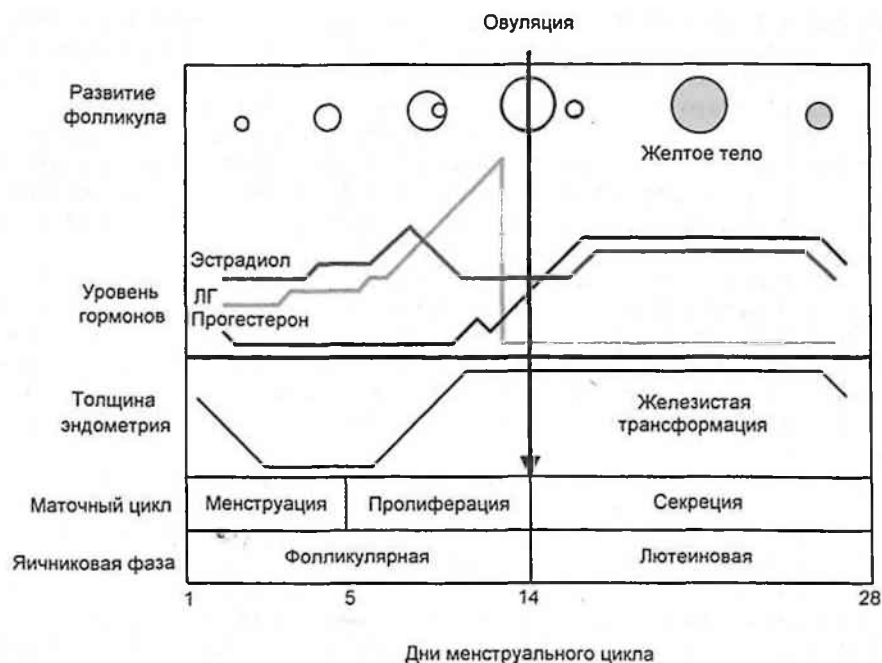


Рис. 8.5. Циклические изменения в репродуктивной системе у женщины на протяжении менструального цикла.

тием интерстициального отека, инфильтрацией стенки фолликула полиморфно-ядерными лейкоцитами. Объем фолликула быстро увеличивается параллельно с истончением стенки фолликула, связанным с повышенной активностью протеолитических ферментов и гиалуронидазы, выделяемых полиморфно-ядерными лейкоцитами.

Наблюдающееся в течение 2—3 дней, предшествующих овуляции, значительное увеличение уровня эстрогенов обусловлено гибелью большого числа зрелых фолликулов с высвобождением фолликулярной жидкости. Высокие концентрации эстрогенов по механизму отрицательной обратной связи ингибируют секрецию ФСГ гипофизом. Овуляторный выброс ЛГ и в меньшей степени ФСГ обусловлен сенсibilизацией гипофиза к действию гонадолиберина и связан с резким падением уровня эстрадиола в течение 24 ч, предшествующих овуляции, а также с существованием механизма положительной обратной связи сверхвысоких концентраций эстрогенов и уровня ЛГ.

Овуляторный выброс ЛГ и последующее за ним поддержание высокого уровня гормона в течение 5—7 дней активирует процесс пролиферации и железистого метаморфоза клеток зернистой зоны (гранулезы) с образованием лютеиновых клеток. Наступает лютеиновая фаза (желтого тела) овариального цикла. Прогестерон временно инактивирует положительный механизм обратной связи, и секреция гонадотропинов контролируется только негативным влиянием эстрадиола. Это приводит к снижению уровня гонадотропинов в середине фазы желтого тела до минимальных значений.

Прогестерон, синтезируемый клетками желтого тела, ингибирует рост и развитие новых фолликулов, а также участвует в подготовке эндометрия к

внедрению оплодотворенной яйцеклетки, снижает возбудимость миометрия, подавляет действие эстрогенов на эндометрий в секреторной фазе цикла, стимулирует развитие децидуальной ткани и рост альвеол в молочных железах. Плато сывороточной концентрации прогестерона соответствует плато ректальной (базальной) температуры ($37,2-37,5^{\circ}\text{C}$), что лежит в основе одного из методов диагностики произошедшей овуляции и является критерием оценки сохранности лютеиновой фазы. В основе повышения базальной температуры лежит снижение периферического кровотока вследствие действия прогестерона, что уменьшает теплопотерю.

Параллельно с нарастанием содержания прогестерона выявляется подъем уровня эстрадиола, синтезируемого клетками внутренней оболочки овулировавшего фолликула. Смысл синхронизации повышения уровня прогестерона и эстрадиола состоит в том, что реализация действия прогестерона на клетки эндометрия, эпителия влагалища и альвеол невозможна без усиления процессов метаболизма — синтеза белка и РНК под действием эстрогенов.

Длительность овариального (менструального) цикла в норме варьирует от 21 до 35 дней. Самым распространенным считается 28-дневный цикл, существующий в течение длительного времени только у 30—40 % женщин. Наиболее постоянна по длительности лютеиновая фаза, которая составляет 14 ± 2 дня. Колебания продолжительности цикла практически во всех случаях обусловлены различиями в длительности фолликулярной фазы.

Циклические изменения отмечаются во всех отделах женской репродуктивной системы — в яичниках, матке и маточных трубах, влагалище. В менструальном цикле различают три периода, или фазы: менструальная (фаза десквамации эндометрия), которой заканчивается предыдущий цикл, постменструальная (фаза пролиферации эндометрия), предменструальная (функциональная, или секреторная, фаза). Границей между двумя последними фазами является овуляция. Отсчет дней менструального цикла начинается с первого дня менструации.

Начало менструальной фазы определяется резким изменением кровоснабжения эндометрия. На протяжении предыдущей предменструальной (функциональной) фазы под влиянием прогестерона, секретируемого желтым телом, происходило максимальное развитие кровеносных сосудов эндометрия, которые приобрели спиралевидную структуру и, еще больше закручиваясь, стали образовывать клубочки. По мере регресса желтого тела наблюдается снижение поступления прогестерона в кровь, что ведет к возникновению спонтанных сокращений спиралевидных артерий, развитию ишемии эндометрия и спонтанным тромбозам этих сосудов. Стенки сосудов утрачивают эластичность и становятся ломкими. На прямые артерии, кровоснабжающие базальный слой эндометрия, указанные изменения не распространяются (рис. 8.6).

Вследствие ишемии в функциональном слое эндометрия развиваются некротические изменения. Длительный спазм спиралевидных артерий сменяется их парезом, что приводит к возрастанию локального кровотока в функциональном слое эндометрия, однако из-за повышенной ломкости сосудов в их стенке возникают многочисленные разрывы, и в эндометрии образуются гематомы. Когда эти процессы достигают своего пика и расширенные кровеносные сосуды эндометрия лопаются, возникает маточное кровотечение — менструация.

Длительность менструации варьирует в очень широких пределах от 2 до 7 дней, не превышая в среднем 5 дней. Маточное кровотечение наиболее выражено в первые дни; в дальнейшем интенсивность его ослабевает из-за

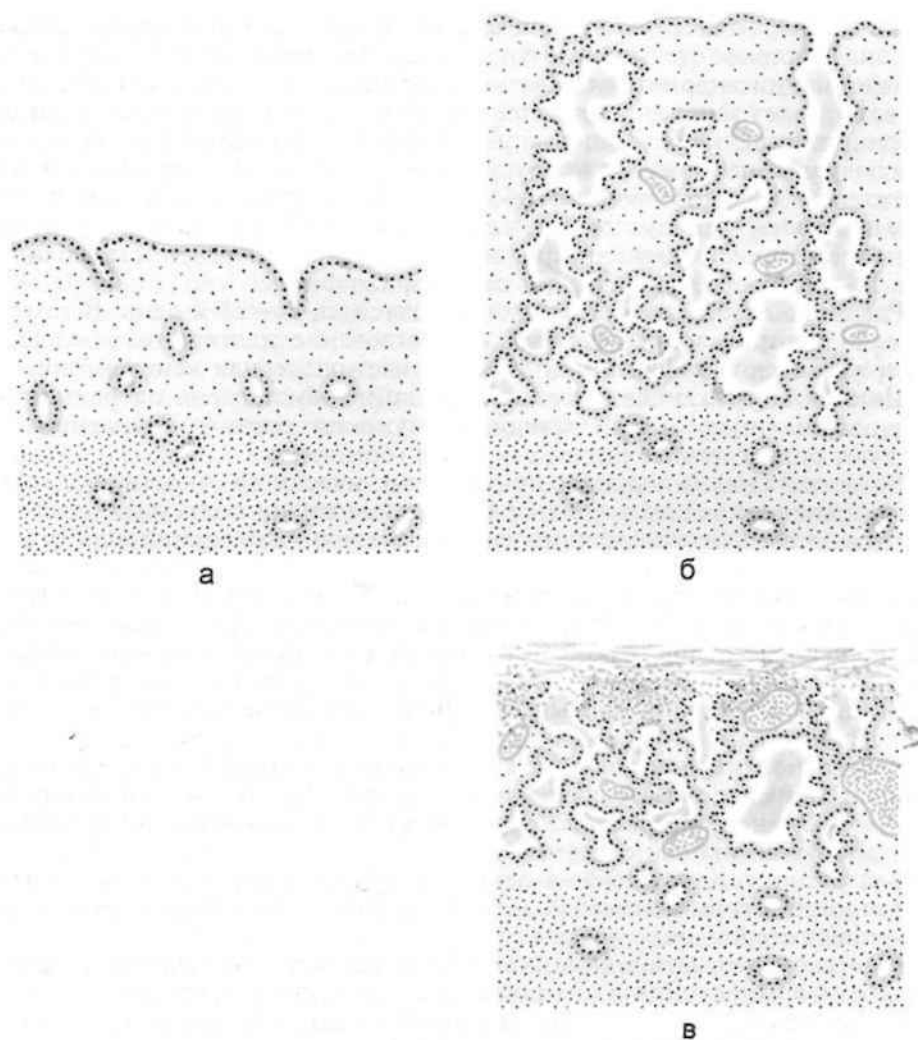


Рис. 8.6. Гистологические изменения структуры эндометрия на протяжении менструального цикла.

а — пролиферация; б — секреция; в — менструация.

практически полной десквамации эндометрия. В этот момент эндометрий представлен только базальным слоем, в котором сохраняются дистальные отделы маточных желез.

Менструация происходит на фоне регресса желтого тела. К ее окончанию уровни эстрогенов и прогестерона достигают своего минимума. На этом фоне происходят активация тонического центра гипоталамуса и гипофиза и повышение секреции преимущественно ФСГ, активирующего рост фолликулов. Повышение уровня эстрадиола ведет к стимуляции пролиферативных процессов в базальном слое эндометрия. Развиваются прямые маточные железы, усиливается васкуляризация функционального слоя.

Овуляция, точнее наступающее вслед за ней снижение уровня эстрогенов, значительное повышение уровня прогестерона ведут к секреторной трансформации эндометрия. Клетки маточных желез начинают набухать, а просветы желез заполняются секретом. Сами железы становятся извитыми и часто разветвляются. Толщина эндометрия увеличивается по сравнению с предыдущим периодом, что обусловлено гиперемией и скоплением отечной жидкости в собственной оболочке. В соединительнотканной строме выявляются децидуальные клетки. При наиболее распространенном 28-дневном цикле у женщин пролиферация эндометрия приостанавливается на 16—18-й день, и ее сменяет секреторная фаза.

Расцвет желтого тела обычно приходится на 21—23-й день. В том случае, если не происходит зачатия и существование желтого тела больше не поддерживается гипофизарным ЛГ, наступает очередная менструация.

Цикличность женской половой функции обусловлена особенностями секреции ЛГ гипофизом. В отличие от мужского организма у женщин существуют определенные ритмы секреции гормона.

В постнатальном периоде яичники практически не секретируют гормонов; сохраняющийся же в течение 1-го месяца жизни подъем уровня эстрогенов связан с длительной циркуляцией материнских эстрогенов и самостоятельного физиологического значения не имеет. Предшествующий родам пик уровня эстрогенов ведет к появлению у новорожденных гиперплазии эндометрия, что вызывает менструальноподобную реакцию через 3—5 дней после родов. Кроме того, отмечается второй пик концентрации эстрогенов на 2-м месяце жизни одновременно с повышением уровня гонадотропинов. Этот пик превышает концентрации эстрогенов в периоде позднего детства.

Возрастной период до 2 лет характеризуется относительно нестабильными высокими показателями как гонадотропных, так и половых гормонов, что связано с незрелостью регуляторных механизмов гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

В периоде детства (до 5—6 лет) на фоне монотонно низкой секреции гонадотропных гормонов наблюдается незначительная продукция яичниками половых стероидов.

В детском возрасте в яичниках происходит ациклический рост фолликулов без формирования в них полости с последующей атрезией.

Пубертатному периоду предшествует предпубертатный (с 6 до 9—10 лет), который характеризуется усилением продукции андрогенов надпочечниками и носит название физиологического адренархе. В это время ускоряется рост, усиленно развивается скелетная мускулатура, происходит формирование фигуры по женскому типу.

К пубертатному периоду относят возраст с 9—10 лет до наступления полной половой зрелости.

Наступление полового созревания у девочек белой расы связывают с достижением роста $158,5 \pm 7,5$ см и массы тела $48,0 \pm 5,6$ кг.

Формируется импульсный ритм секреции ЛГ-рилизинг-гормона (ЛГ-РГ) и ЛГ с преобладанием ее в ночные часы, особенно в течение первого часа после засыпания. По мере созревания центральных механизмов к ночным импульсам присоединяются дневные, увеличиваются их амплитуда и частота, формируется зрелый базальный цирхоральный тип секреции ЛГ (с частотой 60—90 имп/ч).

Пубертатный период сопровождается изменением количественного соотношения гонадотропинов. В начале этого периода преобладает ФСГ, что способствует росту и развитию гонад, повышению их чувствительности к

ЛГ и увеличению секреции эстрогенов. Зрелый пубертатный период характеризуется высоким содержанием ЛГ, превышающим уровень ФСГ.

Под постепенно усиливающимся влиянием гонадотропных гормонов ускоряется рост фолликулов. Растущие фолликулы разной степени зрелости секретируют увеличивающееся количество эстрогенов. Под их влиянием изменяется архитектура тела, развиваются молочные железы, увеличиваются наружные и внутренние гениталии, изменяется структура эндометрия, слизистой оболочки влагалища. При достаточно высоком уровне эстрогенов наступает менархе — первая менструация. Сроки появления менархе индивидуальны, они составляют для девочек средней полосы 12,5—13 лет.

Концентрации эстрадиола, андростендиона и тестостерона также значительно возрастают по мере полового созревания. Повышенная продукция эстрогенов и андрогенов яичниками приводит к ускорению роста и развития матки, влагалища, добавочных половых желез, наружных половых органов, молочных желез, волос в подмышечных впадинах и на лобке, формированию полового влечения.

В первые 1—2 года после наступления менархе циклы, как правило, ановуляторные, т.е. пузырчатый фолликул подвергается быстрой атрезии без овуляции и образования желтого тела. Десквамация эндометрия наступает вследствие резкого снижения уровня эстрогенов в момент атрезии фолликула.

Вопросы функционирования яичников после окончания репродуктивного периода рассмотрены в разделе 8.7.

8.2. Биосинтез, секреция и механизм действия гормонов яичников

Основными стероидами, секретируемыми яичниками, являются эстрогены и прогестерон, а также андрогены. Между стероидными гормонами наблюдается перекрывание биологической активности, которое обусловлено их перекрестным связыванием с рецепторами. Например, прогестерон проявляет слабые андрогенные свойства. Некоторые андрогены способны связываться с рецепторами эстрогенов в матке и имитировать их действие.

Эстрогены представлены эстрадиолом, эстроном и эстриолом. Эти гормоны получили такое название в связи с тем, что их введение вызывает течку (эструс) у неполовозрелых или кастрированных самок экспериментальных животных. Эстрадиол (E_2) секретируется преимущественно клетками гранулезы, а также, в меньших количествах, желтым телом. Эстрон (E_1) образуется путем периферической ароматизации эстрадиола. Эстриол (E_3) синтезируется яичниками в следовых количествах; основным источником эстриола является гидроксилирование эстрадиола и эстрона в печени.

Основным прогестагенным гормоном (прогестином) является прогестерон, который секретируется преимущественно желтым телом. Основным яичниковым андрогеном, который секретируется клетками теки, является андростендион. Следует отметить, что в норме большая часть андрогенов в женском организме имеет надпочечниковое происхождение. Так, $\frac{2}{3}$ циркулирующего в организме женщины тестостерона образуется путем периферической конверсии дегидроэпиандростерона (ДЭА).

Исходными соединениями для синтеза эстрогенов и прогестерона является холестерин. Первые этапы биосинтеза эстрогенов происходят аналогично биосинтезу кортикостероидов на внутренней мембране митохондрий. Вначале образуется прегненолон в результате отщепления боковой

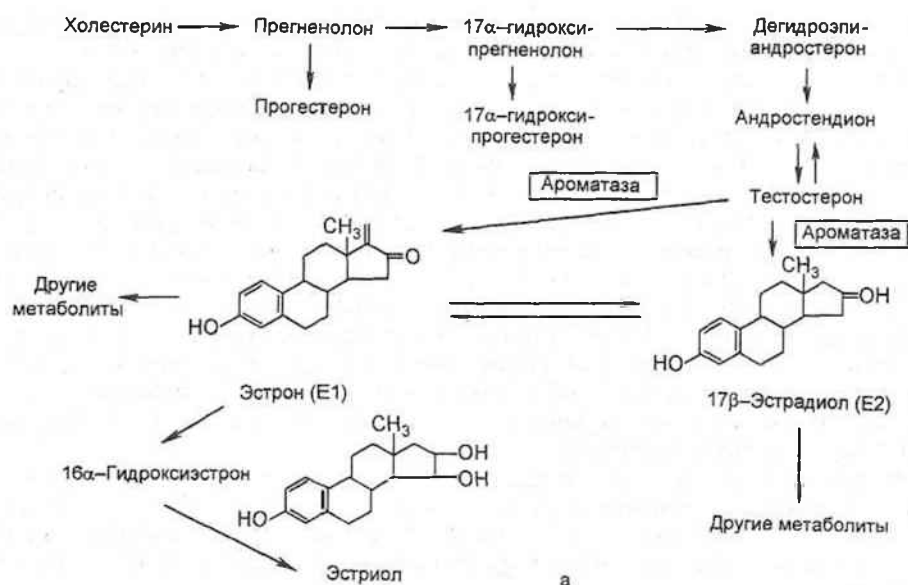


Рис. 8.7. Биосинтез овариальных стероидов (схема).

а — структура и биосинтез эстрогенов [Gannond W.F., 1987].

цепи холестерина. В дальнейшем возможно два пути метаболических превращений прегненолона, заканчивающихся образованием тестостерона, получивших по положению двойной ненасыщенной связи в образующихся соединениях названия Δ^4 и Δ^5 -путей метаболизма. Преимущественное образование половых стероидов происходит по Δ^5 -пути. В его ходе образуются последовательно 17 α -гидроксипрегненолон, ДЭА, андростендион. По Δ^4 -пути образуются прогестерон, 17 α -гидроксипрогестерон, андростендион. Замыкает оба пути Δ^4 , Δ^5 -изомераза. Далее происходит ароматизация тестостерона или андростендиона с образованием соответственно эстрадиола или эстрона (рис. 8.7).

В течение менструального цикла происходит изменение локализации и типа продуцируемых гормонов. В первой половине фолликулярной фазы гранулезные клетки не имеют кровоснабжения и синтез стероидов в них протекает незначительно. Основным местом секреции эстрогенов, образующихся по Δ^5 -пути, в это время являются клетки *tesa interna*. После овуляции в клетках желтого тела преимущественно активируется Δ^4 -путь, который из-за низкой активности ряда ферментов (17 α -гидроксилаза и C₁₇₋₂₀-лиаза) останавливается в стадии образования прогестерона. В интерстициальных клетках стромы независимо от фазы цикла происходит биосинтез C₁₉-стероидов андрогенного типа.

Стероидные гормоны яичников так же, как и надпочечников, практически не накапливаются в клетках, а секретируются в процессе синтеза. В кровеносном русле значительная часть стероидов связывается с транспортными белками: эстрогены — с секс-стероидсвязывающим глобулином, прогестерон — с кортизолсвязывающим глобулином (транскортином). Биологической активностью обладают только свободные формы гормонов.

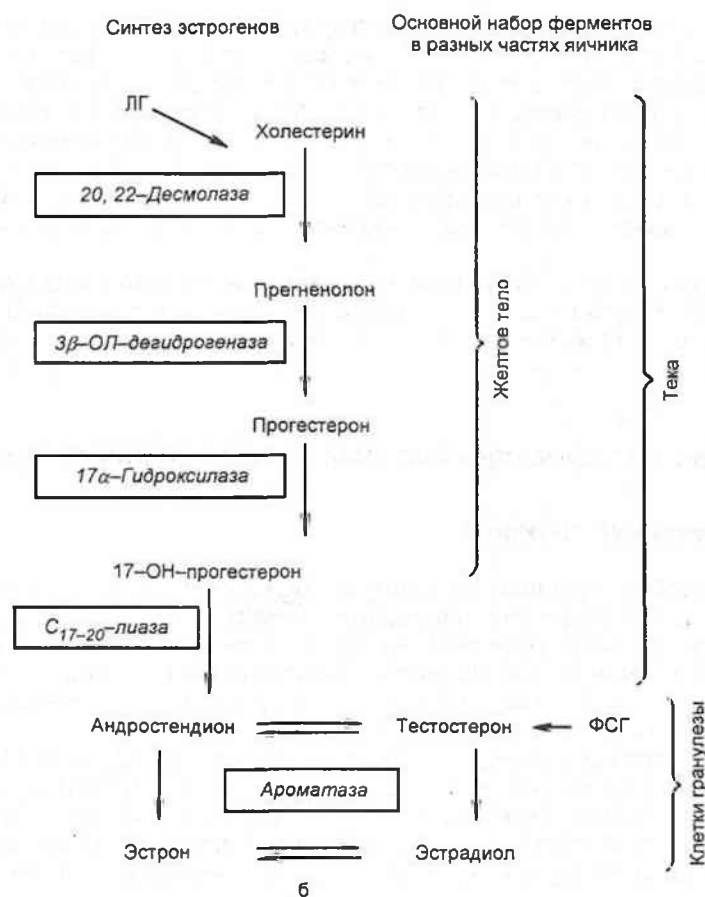


Рис. 8.7. Продолжение.

б — преимущественная локализация синтеза овариальных стероидов и ферментов овариального стероидогенеза [Carr B.R., Wilson J.D., 1987, с изменениями].

При беременности значительно меняется роль отдельных органов в продукции стероидов: до 50 % сыровороточного пула эстрадиола образуется в результате периферической ароматизации ДЭА. Ароматазная активность обнаруживается в жировых клетках, а также в печени, коже и других тканях. Она повышается при гипертиреозе, старении и ожирении. Гиперэстрогения при циррозе печени обусловлена как нарушением процесса деградации эстрадиола, так и снижением сыровороточного уровня секс-стероидсвязывающего глобулина.

Механизм действия эстрогенов, прогестинов и андрогенов аналогичен таковому у других стероидных гормонов.

Свободная фракция половых стероидов из-за своих гидрофобных свойств умеренно фильтруется почками, однако почти полностью реабсорбируется в канальцах.

Основными метаболитами эстрогенов являются катехолэстрогены (2-оксиэстрон, 2-метоксиэстрон, 17-эпистриол), обладающие слабой эс-

рогенной активностью. Они образуются путем гидроксилирования в микросомах гепатоцитов. В печени эстрадиол и эстрон превращаются в эстриол. Конъюгаты последнего составляют 20—50 % от общего пула катехолэстрогенов. В дальнейшем все метаболиты эстрогенов становятся субстратами печеночных трансфераз, присоединяющих глюкуронидную или сульфатную группу. Конъюгированные производные эстрогенов водорастворимы и не способны связываться с транспортными белками плазмы, поэтому они легко выделяются с желчью, калом и в меньшей степени с мочой.

Метаболизм прогестерона включает этапы восстановления стероидного кольца и/или боковой цепи с образованием изомерных прегнадиолов. В дальнейшем конъюгированный с глюкуроновой кислотой прегнадиол выводится с мочой и желчью.

8.3. Методы обследования больных с заболеваниями яичников

8.3.1. Физические методы

При **опросе** необходимо выяснять возраст больной при наступлении менархе, наличие или отсутствие нарушений менструального цикла, длительность и характер менструальных выделений (количество, болезненность, консистенция), продолжительность менструального цикла. Выясняют число беременностей, срок наступления беременности от начала половой жизни без контрацепции, течение беременности и родов.

Время наступления менархе в норме колеблется от 12 до 14 лет. Ранним считается начало менструаций до 10 лет, при этом наступление менархе до 7 лет наблюдается при преждевременном половом созревании. Позднее менархе (после 15 лет) свидетельствует о задержке полового созревания.

Нарушения менструальной функции оцениваются по следующим критериям:

- **аменорея** — отсутствие менструаций в течение 6 мес и более. Различают первичную аменорею (ненаступление менархе) и вторичную (отсутствие менструаций в течение 6 мес);
- **опсоменорея** — скудные менструации;
- **меноррагия** — продолжительность менструальных кровянистых выделений более 7 дней;
- **полименорея** — обильные менструальные кровотечения более 7 дней;
- **метроррагия**, или дисфункциональные маточные кровотечения, — беспорядочные кровянистые выделения;
- **олигоменорея** — нерегулярные менструации с интервалами между первыми днями двух последних менструаций более 35 дней;
- **дисменорея**, или **альгоменорея**, — болезненные менструации.

Осмотр включает оценку роста и массы тела, типа телосложения, развития жировой ткани и особенностей ее распределения. Для определения степени избыточной массы тела используется индекс массы тела (ИМТ), рассчитываемый как отношение массы тела (в килограммах) к длине тела (в метрах), возведенной в квадрат ($\text{кг}/\text{м}^2$). В норме ИМТ у женщины репродуктивного возраста равен 20—25 $\text{кг}/\text{м}^2$. При наличии ожирения необходимо учитывать тип распределения жировой ткани. Различают верхний (мужской) тип с преимущественным отложением жира в абдоминальной облас-

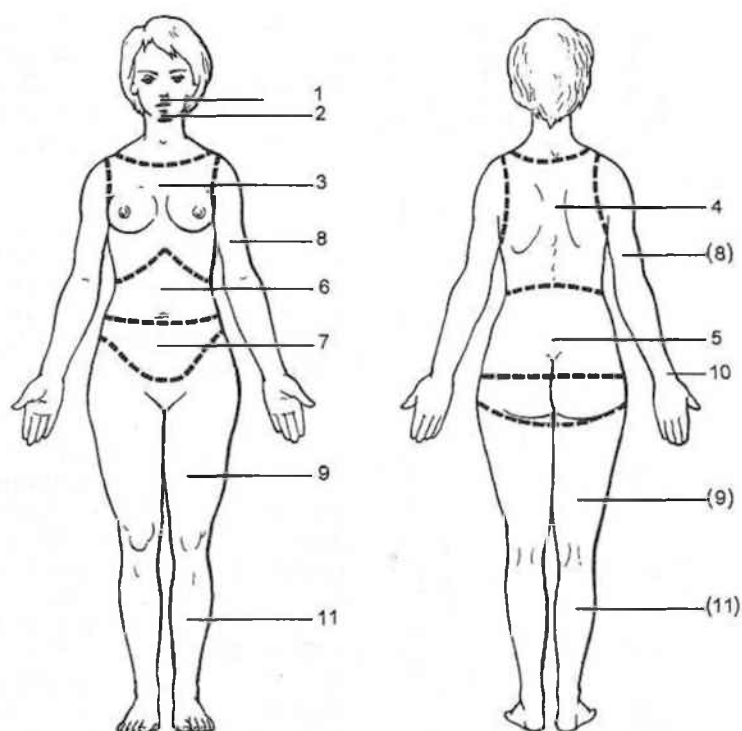


Рис. 8.8. Диаграмма и шкала Ферримана и Галлвея. На диаграмме цифрами обозначены зоны гипертрихоза на поверхности тела. Зоны 8, 9, 10 охватывают переднюю и заднюю поверхности тела. Оволосение каждой из зон оценивается по 4-балльной шкале.

ти и нижний тип ожирения (ягодично-бедренный). Верхний тип ожирения устанавливается на основании соотношения объема талии к объему бедер более 0,83. Окружность талии измеряется между краем нижнего ребра и задней верхней остью подвздошной кости, а окружность бедер измеряется ниже больших вертелов бедренных костей.

Телосложение женщины формируется в зависимости от гормональной функции половых желез. Если гормональные расстройства возникают до наступления половой зрелости, то пропорции тела нарушаются. Различают женский, андройдный, вирильный, евнухоидный и тернероидный типы телосложения.

Андройдный тип характеризуется высоким ростом, увеличением межакромиального расстояния, увеличением мышечной массы в плечевом поясе, увеличением окружности грудной клетки, уменьшением межverteльного размера. Подобное изменение фигуры может наблюдаться у женщин при гиперандрогении, возникшей в зрелом возрасте.

Возникновение *вирильного типа* телосложения (средний или низкий рост, длинное туловище, короткие руки и ноги, широкие плечи, узкий таз) обычно бывает обусловлено ранним закрытием зон роста, может наблюдаться у девочек в детском и пубертатном возрасте при вирилизирующих опухолях яичников, врожденной дисфункции коры надпочечников.

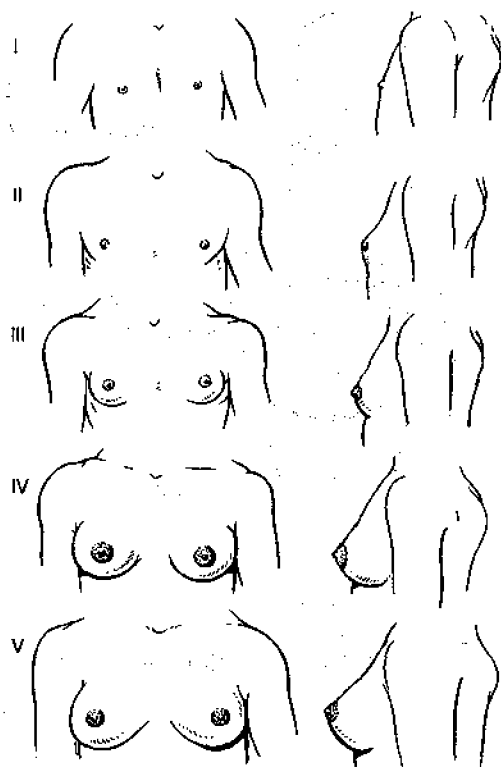


Рис. 8.9. Оценка степени развития молочных желез по Таннеру.

количестве 36 баллов). Суммарное количество баллов (гирсутное число) от 1 до 7 характеризует нормальное оволосение, от 8 до 12 — пограничное между нормальным и избыточным, более 12 — гирсутизм (рис. 8.8, табл. 8.2).

Обязательным диагностическим мероприятием является **осмотр и пальпаторное исследование молочных желез**. Осмотр проводится в положении стоя и лежа. Степень развития молочных желез принято оценивать по Таннеру [Tanner J.M., 1976] (рис. 8.9 и табл. 8.3).

Отсутствие молочных желез к 13—14 годам свидетельствует о задержке пубертатного развития. При развитии гиперандрогении в репродуктивном возрасте может наблюдаться обратное развитие молочных желез: уменьшается количество железистой ткани, железы уплощаются, становятся дряблыми.

Гиперпигментация ареол и увеличение монтгомеровых желез может наблюдаться при трофобластической болезни, некоторых липидоклеточных опухолях, синдроме Кушинга. Синдром тестикулярной феминизации может характеризоваться полным отсутствием подмышечного и лобкового оволосения (резистентность к андрогенам), однако для него характерно нормальное развитие молочных желез (сохранена чувствительность к эстрогенам) при сниженной пигментации ареол и незрелости сосков.

У всех пациенток необходимо определить наличие или отсутствие отделяемого из сосков, его цвет и консистенцию. Появление молока или моло-

Евнухоидный тип телосложения (высокий рост, относительное удлинение конечностей по сравнению с ростом, равные межакромиальные и межвертельные размеры) характерен для гипогонадизма.

Тернероидный тип телосложения определяется низкорослостью, сочетающейся с диспластичностью фигуры: короткой шеей с крыловидными кожными складками, «бочкообразной» грудной клеткой.

Гиперандрогения обуславливает возникновение мужского типа оволосения у женщин: развиваются гирсутизм (избыточный рост волос в андрогензависимых зонах) и гипертрихоз (общее избыточное оволосение). Степень гирсутизма принято оценивать по шкале Ферримана—Галлвея. Интенсивность оволосения расценивается по 4-балльной системе и определяется на каждой из 9 зон передней и 2 зон задней части тела: верхняя губа, подбородок, грудь, спина, поясница, верхняя часть живота, нижняя часть живота, плечо, бедро (при общем

Т а б л и ц а 8.2. Шкала Ферримана—Галлвея

Зона	Баллы	Описание
1. Верхняя губа	1	Отдельные волосы на наружном крае
	2	Небольшие усики на наружном крае
	3	Усы, распространяющиеся на половину расстояния до средней линии верхней губы
	4	Усы, достигающие средней линии
2. Подбородок	1	Отдельные разрозненные волосы
	2	Разрозненные волосы и небольшие скопления
	3—4	Сплошное покрытие, редкое или густое
3. Грудь	1	Волосы вокруг соска
	2	В дополнение к ним волосы между молочными железами
	3	Слияние зон с покрытием $\frac{3}{4}$ поверхности
	4	Сплошное покрытие
4. Спина	1	Разрозненные волосы
	2	Большое число разрозненных волос
	3—4	Сплошное покрытие, редкое или густое
5. Поясница	1	Пучок волос на крестце
	2	Тот же пучок, расширяющийся в стороны
	3	Волосы покрывают $\frac{3}{4}$ поверхности
	4	Сплошное покрытие
6. Верхняя часть живота	1	Отдельные волосы вдоль средней линии
	2	Большое число волос вдоль средней линии
	3—4	Покрытие половины всей поверхности
7. Нижняя часть живота	1	Отдельные волосы вдоль средней линии
	2	Полоса вдоль средней линии
	3—4	Широкая лента волос вдоль средней линии
8. Плечо	1	Редкие волосы, покрывающие не более четверти поверхности
	2	Более обширное, но неполное покрытие
	3—4	Сплошное покрытие, редкое или густое
9. Бедро	1—4	Как на плече
10. Предплечье	1—4	Сплошное покрытие дорсальной поверхности; 2 балла для редкого и 2 — для густого покрытия
11. Голень	1—4	Как на плече

Т а б л и ц а 8.3. Стадии полового созревания девочек

Развитие молочных желез	Стадия	Развитие волос на лобке
Пубертатное; увеличение только сосков	I	Препубертатное; отсутствие волос
Уплотнение молочных желез заметно и пальпируется; увеличение ареол	II	Редкие волосы, длинные прямые или слегка вьющиеся, минимум пигментированных волос, в основном на половых губах
Дальнейшее увеличение молочных желез и ареол без выделения из контуров	III	Более темные и грубые волосы, распространяющиеся по лобку
Выступление ареолы и соска над молочной железой	IV	Густые, взрослого типа волосы, не распространяющиеся на медиальную поверхность бедер
Взрослые контуры молочной железы с выступанием только соска	V	Волосы взрослого типа, распространяющиеся в форме треугольника

зива при надавливании у нерожавшей женщины или спустя 3 года после беременности требует проведения дальнейших исследований, направленных на уточнение генеза галактореи. Жидкое прозрачное или зеленоватое отделяемое характерно для мастопатии. Выделения коричневого цвета, особенно с примесью крови, могут указывать на злокачественный процесс в молочных железах.

Гинекологическое исследование включает осмотр наружных и внутренних половых органов. В норме у половозрелой женщины длина клитора не превышает 1 см, его головка плоская. Малые половые губы достигают задней спайки. Недоразвитие задних отделов половых губ, слабое развитие девственной плевы, бледность и сухость слизистой оболочки влагалища характерны для гипоестрогении. Преддверие влагалища должно в норме представлять собой равномерное углубление полусферической формы. Плоское (отверстие уретры видно снаружи) или воронкообразное преддверие, а также гипоплазия малых губ, увеличение головки клитора могут указывать на андрогенизацию. Развитие гиперандрогении в различных периодах жизни женщины приводит к увеличению размеров клитора. Различают гипертрофию клитора (длина 1,0—2,0 см), вирильный клитор (формирование кавернозных тел и головки длиной 1,0—2,0 см), пенисообразный клитор (имеются кавернозные тела и головка, длина 2,0—3,5 см).

До 9—10 лет матка пальпируется в виде тяжа, в 10—12 лет она достигает размеров фасоли или вишни, в 12—15 лет — сливы.

8.3.2. Лабораторные методы

При рождении ребенка с неправильным строением наружных гениталий, во всех случаях первичной аменореи, а также для диагностики хромосомных болезней, большинство из которых протекает с нарушением полового развития, обязательно исследование кариотипа. В качестве скрининг-теста возможно исследование полового хроматина.

Лабораторная диагностика при заболеваниях репродуктивной системы у женщин подразумевает исследование содержания яичниковых и надпочечниковых стероидных гормонов, а также гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) и пролактина.

При регулярном менструальном цикле или олигоменорее однократное исследование базальных уровней гонадотропинов может проводиться только на 5—7-й день менструального цикла (в ранней фолликулярной фазе). Полученные данные в большинстве случаев позволяют дифференцировать гипер-, гипо- или нормогонадотропные состояния. Яичники являются гипофиззависимыми эндокринными железами, поэтому изменение соотношения уровней гонадотропинов и овариальных стероидов в основном происходит согласно механизму отрицательной обратной связи. Первичный гипогонадизм (синдром истощения яичников, менопауза, овариэктомия) характеризуется высокими уровнями ФСГ и ЛГ и низким — эстрадиола. При вторичном (гипофизарном) гипогонадизме снижено содержание как гонадотропинов, так и эстрадиола.

Исследование уровня пролактина в крови является обязательным этапом лабораторного исследования при нарушениях репродуктивной функции у женщин. Для оценки функциональной активности желтого тела рекомендуется определение уровня прогестерона в крови в середине лютеиновой фазы цикла (в момент максимальной продукции гормона).

В основе дифференциальной диагностики типа гиперандрогении при вирильном синдроме лежит определение в плазме основных надпочечниковых андрогенов: дегидроэпиандростерона (ДЭА) и его сульфатированного производного дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭА-С) и андростендиона. Скрининг-тестом при подозрении на наиболее часто встречающийся простой вирильный вариант врожденной дисфункции коры надпочечников в результате дефицита 21-гидроксилазы (P450c21) является определение содержания 17-гидроксипрогестерона плазмы. Исследование уровня экскреции суммарных кето- и оксикортикостероидов (17-ОКС, 11-ОКС, 17-КС) малоинформативно, является устаревшим и в настоящее время использоваться не должно.

Наиболее достоверным тестом для диагностики беременности является определение β -субъединицы ХГ (β -ХГ), которая после оплодотворения начинает выявляться в крови через 9—11 дней после овуляторного пика ЛГ, через 7—9 дней после овуляции. Исследование β -ХГ имеет определяющее значение в диагностике трофобластической болезни и эктопированной беременности.

Для определения характера нарушений и функционального состояния репродуктивной системы используют диагностические фармакологические пробы (табл. 8.4).

Т а б л и ц а 8.4. Функциональные пробы, используемые в диагностике заболеваний яичников

Название	Цель проведения	Техника проведения	Интерпретация результатов
Проба с гестагенами	Установление степени дефицита эстрогенов и прогестинов при аменорее	Внутримышечное введение 1 мл 1 % (10 мг) раствора прогестерона ежедневно (6 дней), или 1 мл 2,5 % (25 мг) раствора прогестерона через день (3 раза), или 2 мл 12,5 % (250 мг) раствора 17-оксипрогестерона капроната (однократно)	Проба положительная: при умеренном дефиците эстрогенов и значительном дефиците прогестинов через 2—4 дня наступает ответная менструальноподобная реакция. Проба отрицательная: при выраженном дефиците эстрогенов и прогестинов или при наличии органических изменений эндометрия нет ответной менструальноподобной реакции
Проба с эстрогенами	Проводится при отрицательной пробе с гестагенами для дифференциальной диагностики органического поражения эндометрия и выраженного эстрогенного дефицита при аменорее	В течение 21 дня назначается этинилэстрадиол (микрофоллин) по 0,05 мг в день в сочетании с приемом гестагенов в последние 10 дней проведения пробы	Проба положительная: при ликвидации выраженного дефицита эстрогенов наступает ответная менструальноподобная реакция. Проба отрицательная: в связи с органическими поражениями эндометрия (маточная форма аменореи) ответной реакции не наблюдается
Проба с кломифеном	Проводится для стимуляции овуляции при заболеваниях, сопровождающихся хронической ановуляцией	С 5-го по 9-й день менструального цикла назначается 50 или 100 мг кломифенцитрата (кломид, клостильбегит). Оценка результатов пробы проводится: 1) по дан-	Положительная проба: регистрация овуляторного цикла (двухфазная или гипоплютеиновая ректальная температура, достижение уровня ЛГ, ФСГ и эстрадиола, соответствующего овуляторному пику; 3) регистрация фолликула (диаметр

Продолжение табл. 8.4

Название	Цель проведения	Техника проведения	Интерпретация результатов
Проба с люлибе-рином	Проводится при отрицательной пробе с кломифеном для стимуляции овуляции и для дифференциальной диагностики гипоталамического и гипофизарного уровней нарушения	Внутривенное введение 100 мкг синтетического аналога люлиберина. Контроль проводится путем исследования крови из вены, взятой до введения препарата и через 15, 30, 60 и 120 мин после введения	20 мм), его разрыва с последующим формированием желтого тела. Отрицательная проба: отсутствие овуляции (монотонная кривая графика ректальной температуры, отсутствие повышения уровня гонадотропинов и эстрадиола, отсутствие данных, подтверждающих овуляцию по УЗИ) Положительная проба: отмечается нарастание уровня ЛГ до овуляторных цифр, что свидетельствует о сохраненной функции аденогипофиза и нарушении функциональной активности гипоталамуса. Отрицательная проба: отсутствие повышения уровня ЛГ до овуляторных цифр, указывающее на повреждение гипофизарного уровня регуляции. При синдроме поликистозных яичников — гиперергический ответ ЛГ (повышение уровня ЛГ в 5 и более раз при неизменном уровне ФСГ)

8.3.3. Инструментальные методы

Наиболее простым и точным исследованием для оценки овуляторной функции яичников является температурный тест, основанный на регистрации базальной (ректальной) температуры. Техника проведения теста заключается в ежедневном измерении термометром ректальной температуры (в течение не менее одного менструального цикла утром в одно и то же время, не вставая с кровати). По результатам измерений строится график. В норме температура в первую фолликулярную фазу менструального цикла обычно колеблется от 36,2 до 36,8 °С (двухфазный тип ректальной температуры). В середине цикла за 1 день до овуляции температура обычно снижается на 1—3 °С, а затем через 24—48 ч после овуляции повышается на 0,5—0,8 °С и удерживается на этом уровне (37 °С и выше) в течение всей второй фазы (фаза желтого тела) цикла. Повышение температуры во второй фазе цикла обусловлено секрецией прогестерона желтым телом, который обладает термогенным свойством. Продолжительность фолликулярной фазы достаточно вариабельна и обусловлена длительностью созревания яйцеклетки, тогда как лютеиновая фаза ограничена временем жизни желтого тела и обычно не превышает 13 дней. Вариантами нормы считаются гипертермическая температурная кривая (в фолликулярной фазе температура держится на уровне 37 °С) и гипотермическая кривая (базальная температура в течение всего цикла не достигает 37 °С). Однако во всех трех описанных случаях разница температуры в первой и второй фазах цикла составля-

ет минимум 0,5 °С. Подобный тип температурных кривых называется двухфазным (рис. 8.10).

При нарушениях овуляторной функции яичников различают два патологических варианта изменений ректальной температуры: при отсутствии овуляции (ановуляции) температура монофазная, с незначительными колебаниями в пределах 0,1—0,4 °С; при недостаточной функции желтого тела (нарушении синтеза и экскреции прогестерона) вторая фаза может быть укороченной до 2—6 дней либо проявляется падением температуры в отдельные дни до ее уровня в фолликулярной фазе цикла.

Для определения функционального состояния репродуктивной системы широко используются и другие методы диагностики. По симптому «зрачка» и феномену арборизации шеечной слизи косвенно можно судить об эстрогенной насыщенности организма в соответствии с фазой менструального цикла. Проведение кольпоцитологического исследования (подсчет кариопикнотического индекса) позволяет соотнести время появления в мазках циклических изменений влагалищного эпителия с фазой менструального цикла. Одним из наиболее точных методов является гистологическое исследование соскоба эндометрия. Для достоверной оценки изменений в эпителии и строме должно проводиться удаление всего функционального слоя эндометрия. Гистологическое строение при сохраненной овуляции соответствует фазе менструального цикла.

В связи с неинвазивностью, безопасностью и доступностью ультразвуковой метод исследования нашел широкое применение в гинекологической и эндокринологической практике для диагностики заболеваний и выявления аномалий развития матки и яичников. Современные модели ультразвуковых аппаратов обладают высокой разрешающей способностью, позволяющей проводить контроль за ростом и созреванием фолликула, оценивать толщину эндометрия, выявлять и наблюдать опухолевидные образования яичников.

Широкое внедрение эндоскопических методов (кольпоскопия, гистероскопия и лапароскопия) в клиническую практику позволило значительно усовершенствовать как диагностику, так и лечение многих заболеваний. Кольпоскопия позволяет с помощью кольпоскопа — оптического прибора, обеспечивающего увеличение в 6—30 раз, — провести детальный осмотр влагалищной части шейки матки, стенок влагалища и вульвы. Гистероско-

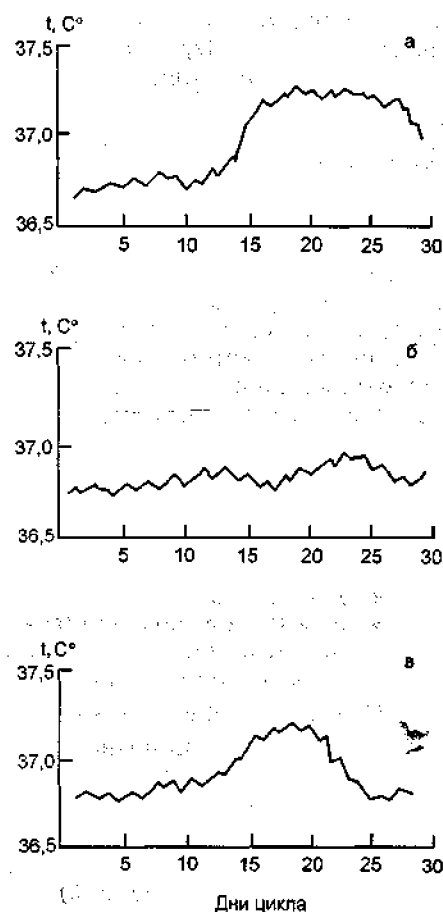


Рис. 8.10. Ректальная температура.

а — в норме; б — монофазная; в — гиполитеиновая.

пия — эндоскопический метод, позволяющий осмотреть внутреннюю поверхность матки. Перспективным направлением оперативной гинекологии является лапароскопия.

8.4. Классификация заболеваний яичников

Единой классификации, которая объединяет все заболевания яичников, в настоящее время не существует. Приняты классификации, в которых представлены основные синдромы, развивающиеся при нарушении функции яичников (регуляции их деятельности), с последующим выделением нозологических форм в разных синдромах.

Наиболее частой жалобой пациенток с патологией репродуктивной системы является бесплодие. В связи с этим необходимо иметь представление о структуре причин женского бесплодия.

Причины женского бесплодия

1. Трубно-перитонеальный фактор (30 %)
 - Инфекционно-воспалительные заболевания
 - Эндометриоз
 - Врожденные аномалии (синдром Рокитанского—Кюстнера и др.)
 - Спаечный процесс в малом тазе, развивающийся вследствие перенесенного перитонита, оперативных вмешательств
2. Цервикальный или маточный фактор (10 %)
 - Лейомиома или полипоз
 - Аномалии строения матки
 - Внутриматочные синехии (синдром Ашермана)
 - Разрушение цервикальных желез (следствие перенесенного воспалительного заболевания, хирургического вмешательства)
3. Вагинальный фактор (5 %)
 - Врожденное отсутствие влагалища
 - Вагинизм
 - Вагиниты
4. Иммунологический фактор (< 2%)
5. Аменорея и ановуляция (45 %)
 - Заболевания яичников
 - Болезни других эндокринных желез, нарушения питания и пищевого поведения
 - заболевания гипоталамо-гипофизарной системы
 - заболевания щитовидной железы
 - заболевания надпочечников
 - сахарный диабет
 - нервная анорексия
6. Идиопатическое бесплодие, т.е. неуточненной этиологии (< 10 %)

Нарушение эндокринной регуляции половой системы является ведущей причиной женского бесплодия. Наиболее частым вариантом бесплодия эндокринного генеза являются различные формы гиперпролактинемии (30 %). Нередко факторы, ведущие к бесплодию, сочетаются, и последнее имеет смешанный генез.

8.5. Синдромы дисфункции яичников

Одной из наиболее частых причин обращения женщины репродуктивного возраста за помощью к специалисту (гинекологу или эндокринологу) является нарушение менструального цикла, вызванное овариальной дисфункцией. В данной главе будут рассмотрены основные синдромы дисфункции яичников, возникающие в результате различных нарушений эндокринной регуляции менструального цикла у женщин репродуктивного возраста.

Основные синдромы, развивающиеся при нарушении продукции яичниковых гормонов:

1. Нарушение полового созревания
 - Преждевременное половое созревание
 - Задержка полового созревания
2. Нарушение менструального цикла
 - Аменорея (первичная, вторичная)
 - Олигоменорея
 - Дисфункциональные маточные кровотечения
3. Нарушение овуляторной функции
4. Бесплодие
5. Гирсутизм и вирильный синдром

Все эти синдромы могут развиваться как при первичном поражении яичников, так и при различных заболеваниях, в том числе неэндокринных. Большинство указанных синдромов объединяет понятие «гипогонадизм».

Классификация нарушений овуляторной функции яичников

1. Нарушение фолликулогенеза
 - Удлиненная фолликулярная фаза
 - Укороченная фолликулярная фаза
 - Нарушенная фолликулярная фаза:
 - неадекватная или недостаточная функция
 - образование кист
 - лютеинизация фолликула
 - преждевременный разрыв фолликула
2. Нарушение лютеогенеза
 - Укороченная лютеиновая фаза
 - Неадекватная лютеиновая фаза
 - Киста желтого тела
3. Нарушение фолликулогенеза и лютеогенеза (длинная фолликулярная и короткая лютеиновая фазы)
4. Ановуляция (отсутствие овуляции вследствие нарушений фолликулогенеза)
 - Нарушение созревания фолликула
 - Нарушение разрыва фолликула
 - Лютеинизация неразорвавшегося фолликула

8.5.1. Аменорея

Аменорея — это отсутствие менархе у женщины старше 16 лет независимо от наличия или отсутствия развития вторичных половых признаков (первичная аменорея) или прекращение менструаций на срок более 6 мес (вторичная аменорея). Аменорея является физиологическим состоянием у девочек в допубертатном возрасте, у женщин во время беременности и лактации, в постменопаузе. Во всех других случаях аменорея — симптом, требующий обязательного проведения обследования женщины с целью уточнения причин возникновения и назначения соответствующего лечения. У некоторых женщин может наблюдаться олигоопсоменорея — нерегулярные скудные менструации с увеличением длительности менструального цикла более 35 дней, что также является показанием к проведению обследования. Существует несколько вариантов классификации аменореи, из которых наиболее оправдано разделение аменореи на гипергонадотропную, нормогонадотропную и гипогонадотропную.

Классификация аменорей

Гипергонадотропная

1. Генетические нарушения
 - Синдром дисгенезии гонад (синдром Шерешевского—Тернера (45XO), чистая агенезия гонад (46XX, 46XY), синдром двуполой гонад (истинный гермафродитизм)
 - Дисгенезия яичек (ложный мужской гермафродитизм)
 - Генетически обусловленное снижение клеточного резерва (синдром истощенных яичников)
2. Различные поражения яичников (облучение, химиотерапия, воспаление, хирургическая кастрация)
3. Аутоиммунные заболевания (аутоиммунный оофорит, изолированный и в рамках аутоиммунных полигландулярных синдромов)
4. Ферментные нарушения (галактоземия, дефицит фермента, врожденная дисфункция коры надпочечников с недостаточностью P450c17)
5. Нарушение синтеза и/или функциональной активности гонадотропинов
 - Гиперпролактинемический гипогонадизм
 - Синдром резистентных яичников (Savage-синдром)
 - Секреция биологически неактивных форм гонадотропинов
 - Циркулирующие антитела к гонадотропинам

Гипогонадотропная

1. Гипоталамическая недостаточность
 - Врожденная генетически обусловленная недостаточность синтеза ЛГ-РГ (синдром Калманна)
 - Приобретенная недостаточность синтеза ЛГ-РГ (опухоль гипоталамуса, последствия травмы, хирургического вмешательства, кровоизлияния, нейроинфекции и др.)
2. Гипофизарная недостаточность (нефункционирующие опухоли гипофиза, кисты, частичный некроз аденогипофиза, гиперпролактинемический гипогонадизм)

Нормогонадотропная

1. Синдром поликистозных яичников
2. Синдром Рokitанского—Кюстнера
3. Синдром Ашермана

8.5.1.1. Гипергонадотропная аменорея

Обнаружение повышенного уровня ФСГ (более чем 40 МЕ/л) предполагает наличие первичной недостаточности яичников. Поскольку ФСГ является основным регулятором фолликулогенеза, этот гормон по механизму отрицательной обратной связи первым реагирует на резкое снижение уровня эстрогенов в крови. В норме овариальная недостаточность наблюдается у всех женщин в менопаузе, когда происходит физиологическое истощение фолликулярного аппарата яичников.

Патологическая гипергонадотропная аменорея может быть обусловлена различными генетическими нарушениями. Врожденные аномалии полового развития, как правило, сопровождаются высоким уровнем гонадотропинов и первичной аменореей.

Синдром истощенных яичников — наступление необратимой аменореи у женщин моложе 37—38 лет, имевших в прошлом нормальную менструальную и репродуктивную функции, вследствие генетически обусловленного дефицита фолликулярного аппарата яичников.

Этиология. В развитии данного заболевания ведущим фактором считается наличие хромосомных аномалий, которые приводят к формированию малых яичников с дефицитом фолликулярного аппарата. В 46 % случаев родственницы первой и второй степеней родства имели нарушения менструальной функции и сравнительно часто ранний климакс. Вероятно, на фоне генетической предрасположенности любые экзогенные воздействия (стресс, инфекция, интоксикация, облучение, голодание и др.) могут привести к атрезии фолликулярного аппарата. Различные неблагоприятные факторы способствуют пре- и постпубертатной деструкции зародышевых клеток, повреждению гонад и замещению их соединительной тканью.

Патоморфологическая картина. При синдроме истощенных яичников выявляются правильно сформированные небольших размеров яичники со значительно сниженным числом примордиальных фолликулов. К периоду завершения репродуктивной функции в яичниках обнаруживается стерильный корковый слой с атрофией интерстициальной ткани.

Клиническая картина. Заболевание начинается с олигоопсоменореи, продолжающейся от 6 мес до 3 лет, или с аменореи. На фоне возникающей овариальной гипоестрогении после прекращения менструаций у женщин развивается комплекс симптомов, типичный для климактерического синдрома: головные боли, депрессия, «приливы», нарушение концентрации внимания, тревожность, снижение либидо и трудоспособности, сухость во влагалище, атрофические вагиниты, урогенитальные расстройства, метаболические нарушения, нарушения липидного обмена, повышение частоты развития сердечно-сосудистых и cerebroваскулярных заболеваний, остеопения и остеопороз.

При гинекологическом осмотре выявляют гипоплазию матки и яичников, признаки снижения выраженности эстрогенизации слизистых оболочек, отсутствие симптома «зрачка». Ректальная температура монофазная. Изменения, наблюдаемые при УЗИ, идентичны постменопаузальным, при которых имеет место прогрессивное уменьшение размеров матки и яичников. Фолликулярный аппарат не выявляется. При гормональном исследовании отмечают резкое повышение уровня ФСГ и ЛГ, низкое содержание эстрадиола.

Прогестероновая проба у всех больных отрицательная из-за недостаточной эстрогенной насыщенности эндометрия; на фоне пробы с эстроген-

гестагенными препаратами в циклическом режиме у больных отмечаются улучшение общего самочувствия и появление менструальноподобной реакции, свидетельствующей о сохранении чувствительности и функциональной активности эндометрия; пробы с кломифеном и гонадотропинами, направленные на стимуляцию функции яичников, оказываются отрицательными. При пробе с ЛГ-РГ (100 мг внутривенно) происходит повышение исходно высоких уровней ФСГ и ЛГ, а при пробе с эстрогенами, на фоне приема которых сохраняется механизм обратной отрицательной связи, секреция гонадотропных гормонов снижается. Полученные результаты двух последних проб позволяют утверждать, что повышение секреции ЛГ и ФСГ при синдроме истощенных яичников является вторичным в ответ на первичную гипофункцию яичников.

Д и а г н о с т и к а. Критерии диагноза синдрома истощенных яичников:

- необратимая аменорея и бесплодие в возрасте до 37 лет;
- нормальная менструальная функция в анамнезе;
- климактерический синдром;
- низкий плазменный уровень эстрадиола и высокое содержание ФСГ и ЛГ;
- отсутствие фолликулов и атрофия интерстициальной ткани в яичнике, определяемые гистологически.

Синдром истощенных яичников необходимо дифференцировать от синдрома резистентных яичников (Savage-синдром). **Синдром резистентных яичников** характеризуется вторичной аменореей, бесплодием, нормальным развитием вторичных половых признаков, женским кариотипом (46XX) без признаков мозаицизма, умеренным повышением уровня гонадотропинов, умеренной гипоестрогенией. Морфологически при этом синдроме выявляются правильно сформированные, несколько гипопластичные яичники, достаточное количество примордиальных фолликулов и единичные малые зреющие фолликулы с 1—2 рядами клеток гранулезы в корковом слое яичника. Предполагают аутоиммунную природу заболевания с образованием антител к рецепторам для ЛГ и ФСГ. Считается, что при длительном введении больших доз гонадотропинов может наблюдаться активация функции яичников вплоть до восстановления фертильности.

Д и а г н о с т и к а. Критерии диагноза синдрома резистентных яичников:

- обратимая аменорея и бесплодие в возрасте до 37 лет;
- нормальная менструальная функция в анамнезе (необлигатный критерий);
- климактерический синдром;
- низкий плазменный уровень эстрадиола и высокое содержание ФСГ и ЛГ;
- достаточное количество примордиальных фолликулов и малые зреющие фолликулы с 1—2 слоями фолликулярных клеток в яичнике, определяемые гистологически.

Причиной гипофункции яичников также могут быть различные поражения яичников, включающие облучение или химиотерапевтическое воздействие (особенно алкилирующими препаратами, используемыми при лечении различных онкологических заболеваний). Менструальный цикл и овуляция у некоторых больных могут самостоятельно восстановиться даже после значительного периода существования гипергонадотропной аменореи и выраженной гипоестрогении.

Описаны случаи возникновения яичниковой недостаточности у больных, перенесших инфекционный паротит, после тяжелых воспалительных процессов в области малого таза. Хирургическая кастрация также приводит к развитию гипергонадотропной аменореи.

Лечение. Больным с гипергонадотропной аменореей независимо от наличия или отсутствия у них клинических симптомов гипоестрогении назначают заместительную терапию половыми гормонами, которая проводится до возраста естественной менопаузы и далее. При отсутствии противопоказаний беременность у женщин с овариальной гипофункцией возможна при культивировании донорских овоцитов со сперматозоидами мужа *in vitro* с последующим переносом эмбриона в подготовленную матку, что стало возможным в результате разработки программ экстракорпорального оплодотворения.

8.5.1.2. Гипогонадотропная аменорея

Гипогонадотропная аменорея развивается на фоне врожденной или приобретенной недостаточности синтеза ЛГ-РГ гипоталамусом, гипофизарной недостаточности или имеет смешанный гипоталамо-гипофизарный генез и является ведущим симптомом гипогонадотропного гипогонадизма.

Синдром Калманна (ольфактогенитальная дисплазия) — нарушение развития гипоталамуса, возникающее у 1 из 50 000 женщин вследствие нарушения миграции нейрональных ЛГ-РГ-продуцирующих клеток из медиальной ольфакторной зоны головного мозга в преоптические ядра гипоталамуса в процессе эмбриогенеза, проявляющееся в дефиците ЛГ-РГ и соответственно гонадотропинов гипофизом. Сопутствующим симптомом заболевания является нарушение обоняния — гипоосмия или аносмия вследствие частичной или полной агенезии обонятельных луковиц. Однако в ряде случаев возникает изолированный дефицит синтеза ЛГ-РГ без нарушения обонятельной функции.

Клиническая картина. Наблюдается первичная аменорея и как следствие — первичное бесплодие. Телосложение евнухоидного типа, редко наблюдается умеренное развитие молочных желез. При гинекологическом исследовании наружные гениталии гипопластичны, отсутствует развитие вторичных половых признаков, матка и яичники значительно уменьшены, что свидетельствует о половом инфантилизме. При гормональном исследовании выявляют низкое содержание ЛГ, ФСГ и эстрадиола, нормальный уровень пролактина в крови.

Диагностика. С целью дифференцирования гипофизарного и гипоталамического уровня поражения используют пробу с люлиберином (100 мг внутривенно). Повышение уровня ЛГ и ФСГ в ответ на введение препарата указывает на гипоталамический генез заболевания, однако необходимо учитывать, что при глубокой гипоестрогении результат пробы может быть ложноотрицательным.

Критерии диагноза синдрома Калманна:

- гипогонадотропный гипогонадизм;
- аносмия (не облигатное проявление);
- положительная проба с люлиберином;
- атрофия обонятельных луковиц, определяемая с помощью МРТ-исследования.

Прогноз. Определяется своевременностью установления диагноза и назначением адекватного лечения (заместительная терапия эстрогенами в сочетании с прогестинами), которое проводится пожизненно. Для достижения беременности проводят индукцию овуляции человеческим менопаузальным гонадотропином и человеческим хорионическим гонадотропином или используют аналоги ЛГ-РГ в пульсирующем режиме введения.

Гипогонадотропная аменорея может развиваться в результате приобретенной недостаточности гонадотропинов как следствие перенесенного хирургического вмешательства, травмы, кровоизлияния, нейроинфекции, облучения, интоксикации, инфекционного поражения. В клинической практике чаще всего эндокринологи сталкиваются с такими патологическими состояниями, как синдром «пустого» турецкого седла, болезнь Шиена—Симмондса, опухоли гипоталамо-гипофизарной области.

Лакторея, связанная с наличием функциональной или опухолевой формы гиперпролактинемического гипогонадизма, практически во всех случаях сопровождается аменореей. На фоне сочетания галактореи-аменореи и гиперпролактинемии в ряде случаев может наблюдаться гирсутизм. У ряда больных с гиперпролактинемией выявляются повышение уровня ДГЭА, ДГЭА-С тестостерона, а также поликистозные изменения в яичниках.

8.5.1.3. Нормогонадотропная аменорея

Эмоциональные и психические стрессы, неблагоприятные воздействия окружающей среды и другие причины могут стать этиологическими факторами возникновения психогенной вторичной аменореи. В случае внезапного прекращения менструальной функции у женщины после 30 лет без анатомического повреждения гипоталамо-гипофизарной системы и при отсутствии других эндокринных расстройств можно предположить наличие центрального генеза заболевания. Развитие этого патологического состояния обычно наблюдается у энергичных, образованных и занимающихся умственным трудом женщин, которые могут указать на перенесенную ими ранее психосоциальную травму или на существование у них каких-либо психосексуальных проблем. Содержание ЛГ и ФСГ находится на нижней границе нормы или снижено. Иногда можно выявить симптомы эстрогенного дефицита. Консультация психолога и изменение образа жизни в большинстве случаев оказываются достаточно эффективными методами восстановления овуляторной функции и регулярного менструального цикла. Для восстановления фертильности используют индукцию овуляции кломифеном, а в случае его неэффективности используют человеческий менопаузальный гонадотропин или человеческий хорионический гонадотропин, аналоги люлиберина.

У пациенток с аменореей на фоне выраженного похудения должна быть исключена нервная анорексия. Такой генез аменореи можно предполагать у женщин с индексом массы тела менее 17 кг/м^2 (см. раздел 14.4). При булимической форме нервной анорексии аменорея развивается и при более высоких значениях индекса массы тела. Избыточная периферическая продукция эстрогенов жировой тканью также может нарушать механизмы, координирующие работу системы гипоталамус—гипофиз—яичники, и привести к прекращению менструаций.

На функцию гипоталамо-гипофизарной системы отрицательное воздействие могут оказывать хронические системные заболевания, влияющие на соматический рост и развитие (хроническая почечная недостаточность,

тяжелые заболевания печени и др.). Такие эндокринные заболевания, как сахарный диабет, гипотиреоз или тиреотоксикоз, акромегалия, гиперкортицизм, часто сопровождаются нарушениями менструальной функции.

Наиболее частой причиной возникновения нормогонадотропной аменореи (первичной или вторичной) является нарушение пульсаторного ритма секреции рилизинг-гормона гипоталамусом, постепенно приводящее к хронической ановуляции и прекращению менструальной функции. Данный патогенетический механизм развития аменореи наблюдается при синдроме поликистозных яичников.

Однако нельзя забывать и о других, более редких заболеваниях, при которых также может наблюдаться нормальный уровень гонадотропинов в крови.

Врожденная аплазия матки и влагалища (синдром Рокитанского—Кюстнера) — редкая патология, развивающаяся у женщин (кариотип 46XX) в ранней стадии эмбриогенеза. Предполагают, что яичник способен выделять «антимюллеров фактор», в результате чего происходит резорбция мюллеровых канальцев.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. Больные имеют нормальный женский тип телосложения. Характерным признаком синдрома является отсутствие менархе при своевременном и нормальном развитии вторичных женских половых признаков и наружных гениталий. Однако влагалище может полностью отсутствовать или представлять собой укороченный слепой мешок. Изменения во внутренних половых органах варьируют от полного отсутствия матки и труб до наличия одного или двух рогов матки с тонкими недоразвитыми трубами. Яичники имеют нормальные структуры, эндокринную и генеративную функции, что подтверждается правильным и своевременным развитием женских вторичных половых признаков, грудных желез и двухфазной ректальной температурой.

Д и а г н о с т и к а. При гормональном исследовании не выявляют каких-либо патологических отклонений содержания ЛГ, ФСГ, пролактина, ТТГ, эстрадиола, тестостерона, 17—гидроксипрогестерона, ДГЭА и ДГЭА-С в сыворотке крови. Гинекологический осмотр позволяет установить отсутствие влагалища и матки. Иногда диагноз ставится при экстренных обращениях больных в связи с тяжелыми разрывами промежности, мочевого пузыря или прямой кишки при попытке полового сношения.

Д и ф ф е р е н ц и а л ь н а я д и а г н о с т и к а. Аплазию матки и влагалища необходимо дифференцировать от *синдрома тестикулярной феминизации (Морриса)*. В обоих случаях больные имеют хорошо сформированный женский фенотип и обращаются к врачу с жалобами на отсутствие менструаций. При осмотре у них выявляют отсутствие матки и влагалища. Однако при полной форме синдрома тестикулярной феминизации у больных отсутствует половое оволосение, а при неполной форме наблюдается интерсексуальное строение наружных гениталий. Выявление мужского кариотипа (46XY) и обнаружение яичек в паховых каналах, грыжевых мешках или брюшной полости при диагностической ревизии окончательно подтверждает диагноз синдрома тестикулярной феминизации.

Л е ч е н и е а п л а з и и м а т к и и в л а г а л и щ а. Проводят хирургическую пластику с формированием искусственного влагалища.

При *синдроме Ашермана* (образование внутриматочных синехий после перенесенного воспалительного процесса в полости матки, внутриматочных вмешательств и перенесенного гнойного эндометрита) так же, как и при синдроме Рокитанского—Кюстнера, не выявляется каких-либо гормональных нарушений, свидетельствующих об овариальной дисфункции или

повреждении центральных механизмов регуляции. Данное заболевание является характерным примером гинекологической патологии, ведущей к возникновению нормогонадотропной аменореи, о чем не должны забывать эндокринологи.

Лечение данной патологии хирургическое (рассечение спаек).

8.5.2. Нарушения овуляторной функции яичников

Для осуществления нормальной овуляторной функции яичников необходима координированная работа всех систем регуляции менструального цикла — центрального гипоталамо-гипофизарного и периферического при их полноценной взаимосвязи. Нарушение овуляции может быть обусловлено нарушением любого из многочисленных механизмов, участвующих в процессе роста и созревания фолликула, его разрыва и формирования желтого тела.

Изменение длительности фолликулярной фазы менструального цикла, возможно, является начальным этапом развития нарушений фолликулярного развития и обычно диагностируется при исследовании овуляторной функции яичников.

Под **синдромом лютеинизации неовулировавшего фолликула (ЛНФ)** понимают нарушение своевременного разрыва доминантного фолликула и выход яйцеклетки. Характерным является то, что фолликул достигает обычного предовуляторного размера, но не овулирует. В дальнейшем в большинстве случаев отмечается его постепенное уменьшение с одновременным утолщением стенки, и к концу второй фазы менструального цикла лютеинизированный фолликул прекращает свое существование.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. ЛНФ — редко встречающееся заболевание, основным клиническим признаком которого является бесплодие. Сложность диагностики состоит в том, что при исследовании овуляторной функции яичников обычно выявляют наличие двухфазной ректальной температуры, секреторного эндометрия, нормального овуляторного содержания ЛГ и нормального уровня продукции прогестерона в лютеиновой фазе. Однако обнаружение у пациентки названных косвенных признаков овуляции не исключает существования синдрома. Для постановки диагноза необходимо проведение диагностической лапароскопии спустя несколько дней после предполагаемой овуляции и гистологическое исследование доминантного фолликула.

Л е ч е н и е. Если бесплодие возникло на фоне ЛНФ, то лечение является непростой задачей, поскольку использование даже самых современных лекарственных препаратов, стимулирующих овуляцию, не приводит к разрыву фолликула. Возможно, единственным эффективным методом является экстракорпоральное оплодотворение.

Механизмы **преждевременного разрыва фолликула (ПРФ)**, как и механизмы ЛНФ, до конца не изучены, однако наиболее вероятна гипотеза о ведущей роли нарушения аутокринных и паракринных интраовариальных механизмов регуляции в патогенезе данных заболеваний. Преждевременный разрыв доминантного фолликула — малоизученное и редко встречающееся состояние, ведущее к выходу неполноценно сформированной яйцеклетки, неспособной к оплодотворению.

Л е ч е н и е. Не разработано.

Неспособность желтого тела продуцировать прогестерон в достаточном количестве ведет к формированию **недостаточной лютеиновой фазы (НЛФ)**, а ограничение времени его продукции желтым телом — к укорочению лю-

теиновой фазы. Реже эндометрий бывает неспособен реагировать на прогестерон в связи с отсутствием рецепторов к нему.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. Клинически НЛФ проявляется бесплодием (из-за невозможности имплантации оплодотворенной яйцеклетки) или невынашиванием беременности в ранние сроки. Основными причинами возникновения лютеиновой недостаточности являются нарушение пульсаторного ритма секреции рилизинг-гормона в фолликулярной фазе менструального цикла и синтез биологически неактивного рилизинг-гормона. НЛФ также может возникнуть у женщин на фоне сопутствующей гиперпролактинемии любой этиологии и других эндокринных заболеваний (гипотиреоз, сахарный диабет), при избыточных физических нагрузках, неадекватном лечении простой вирильной формы врожденной дисфункции коры надпочечников (дефицит P450c21). Часто НЛФ развивается в период угасания репродуктивной функции в перименопаузе, во время первых менструальных циклов после беременности, прекращения приема оральных контрацептивов, а также она может возникать во время овуляторных циклов, индуцированных кломифеном или хорионическим человеческим гонадотропином или менопаузальным гонадотропином.

Д и а г н о с т и к а. Наиболее простым способом диагностики НЛФ является измерение ректальной температуры (гиполютеиновая ректальная температура). Для уточнения диагноза проводят ультразвуковое исследование (отсутствие характерной гетерогенной внутренней структуры желтого тела и истончение его стенки), цитологическое исследование вагинального мазка, биопсию эндометрия или динамическое определение уровня прогестерона в сыворотке крови. Биопсия эндометрия должна проводиться дважды из дна матки в позднюю лютеиновую фазу приблизительно за 2 дня до предполагаемой менструации.

Л е ч е н и е. В связи с тем что НЛФ имеет многофакторную этиологию, для выбора адекватного лечения необходимо выяснение возможных причин ее возникновения. При нарушении цирхорального ритма секреции ЛГ-РГ одним из эффективных методов лечения НЛФ является применение кломифена, способствующего увеличению количества рецепторов к инсулиноподобному фактору роста 1, ЛГ и ХГ в желтом теле и не влияющего на количество рецепторов к эстрогенам и прогестерону в эндометрии, что в конечном счете приводит к активации синтеза прогестерона желтым телом и повышению уровня свободного и связанного прогестерона в крови. Для достижения большего эффекта дополнительно можно ввести внутримышечно ХГ в дозе 5000—10 000 ЕД. Считается, что наибольший стимулирующий эффект ХГ проявляется при его введении в середине лютеиновой фазы, а не сразу после овуляции, поскольку именно в этот период наблюдается максимальная концентрация свободных рецепторов к ЛГ в желтом теле.

Применение синтетических прогестинов (норэтистерона, левоноргестрела и др.) во время беременности противопоказано в связи с их возможным влиянием на возникновение врожденных аномалий у плода. Исключение составляет дидрогестерон (дюфастон), который по химическим и фармакологическим свойствам сходен с эндогенным прогестероном. Дюфастон оказывает прогестагенное действие и не дает других нежелательных эффектов, характерных для синтетических прогестинов. Его прием не сопровождается появлением признаков вирилизации у женщин, не вызывает маскулинизации плода женского рода и феминизации плода мужского пола. Препарат не нарушает углеводного обмена, не влияет на липидный профиль крови. При НЛФ дюфастон назначают по 10 мг два раза в день с 11-го

по 25-й день цикла. Продолжительность лечения 3—6 циклов и более. Однако, несмотря на значительные преимущества дюфастона по сравнению с другими прогестагенными препаратами, восстановить функцию желтого тела удается не у всех больных.

Хроническая ановуляция — патологическое состояние, при котором по тем или иным причинам не происходит адекватного роста фолликула и созревания яйцеклетки, несмотря на наличие в яичнике фолликулов, потенциально способных к фолликулогенезу и овуляции при условии проведения адекватной терапии. Основными клиническими признаками хронической ановуляции являются олигоменорея или аменорея, а ее серьезными осложнениями — бесплодие и повышение риска развития гиперпластических процессов в эндометрии и молочных железах. Хроническая ановуляция (в отличие от многих форм аменореи) является потенциально обратимым патологическим состоянием.

8.6. Синдром поликистозных яичников

Первые упоминания о склерокистозных изменениях в яичниках появились в XIX веке, однако в самостоятельную нозологическую форму заболевание было выделено С.К.Лесным в 1928 г., Д.Штейном и Д.Левенталем в 1935 г. Они обратили внимание на взаимосвязь морфологических изменений в яичниках и соответствующего клинического симптомокомплекса.

В настоящее время общепринятым является термин «синдром поликистозных яичников» (СПЯ), подчеркивающий гетерогенность данного состояния. В литературе можно встретить и другие синонимы: болезнь поликистозных яичников, синдром Штейна—Левентали, синдром склерокистозных яичников, гиперандрогенная дисфункция яичников, синдром овариальной гиперандрогении неопухолевого генеза. Последние два понятия подчеркивают патогенез основных клинических проявлений заболевания.

СПЯ составляет около 3 % среди всех заболеваний репродуктивной системы и наиболее часто развивается в период полового созревания и в первом десятилетии после установления репродуктивной функции.

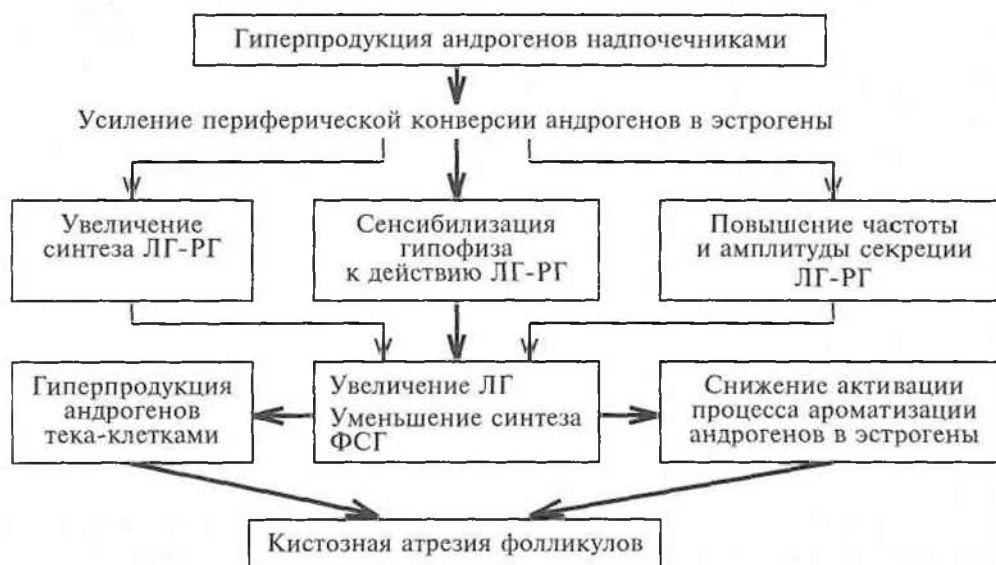
Этиология. Среди причин возникновения и развития СПЯ значительная роль отводится генетической предрасположенности, что подтверждается наличием семейных форм заболевания, отягощенностью родословных различными эндокринопатиями, включая сахарный диабет и ожирение, нарушения репродуктивной функции, доброкачественные и злокачественные новообразования.

Предполагается полигенный тип наследования, при котором несколько генов контролируют полиорганный характер заболевания, определяющий полиморфизм клинических проявлений СПЯ.

Патогенез. Начало заболевания часто совпадает с так называемыми критическими периодами жизни женщины — становлением менструальной функции, началом половой жизни, беременностью и родами, что подтверждает роль нарушений центральных механизмов гормональной регуляции в патогенезе СПЯ.

Согласно теории С.Йена [Yen S., 1970], пусковым механизмом начала заболевания считается избыточный синтез андрогенов надпочечниками (схема 8.1). Возможно, этому способствует наличие у больных измененной чувствительности надпочечников к АКТГ. Предполагают существование связующего фактора — «гормона, стимулирующего продукцию андрогенов надпочечников», роль которого могут выполнять нейротрансмиттеры, на-

С х е м а 8.1. Патогенез синдрома поликистозных яичников



пример бета-эндорфин, или фрагменты проопиомеланокортина. В результате повышается периферическая конверсия андрогенов в эстрогены, прежде всего в печени и жировой ткани. Повышение уровня эстрогенов приводит к сенсибилизации аденогипофиза к действию гонадотропного релизинг-гормона. Одновременно под действием эстрогенов увеличивается продукция гипоталамусом и самого релизинг-гормона, а также повышаются частота и амплитуда его секреции. В результате этих процессов увеличивается выделение аденогипофизом ЛГ, синтезируется его более активная форма, нарушается соотношение ЛГ/ФСГ, снижаются синтез и секреция ФСГ.

Усиление влияния ЛГ на яичники способствует повышению продукции андрогенов клетками теки и их гиперплазии.

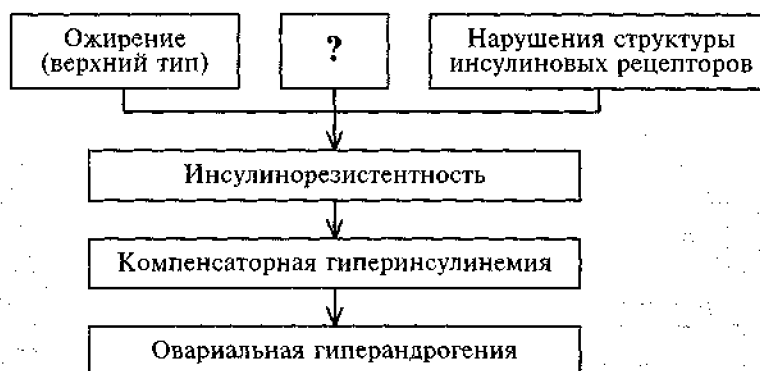
Относительно низкий уровень ФСГ приводит к снижению активности ФСГ-зависимой ароматазы, клетки гранулезного слоя фолликулов теряют способность конвертировать андрогены в эстрогены. Гиперандрогения препятствует нормальному росту фолликулов и способствует формированию мелких фолликулярных кист и кистозной атрезии фолликулов. В ответ на отсутствие роста и созревания фолликулов еще более нарушается секреция ФСГ.

В печени под воздействием избытка андрогенов нарушается синтез секс-стероидсвязывающего глобулина, что в свою очередь способствует увеличению содержания в крови свободных фракций андрогенов и эстрогенов. В результате активации процесса ароматизации яичниковых андрогенов в периферических тканях сывороточный уровень эстрогенов еще более увеличивается. Так замыкается порочный круг.

В начале 80-х годов был предложен принципиально новый подход к объяснению патогенеза СПЯ, основанный на существовании прямой связи между гиперандрогенией и инсулинорезистентностью, выявленной у этих больных.

Сочетание овариальной гиперандрогении (hyperandrogenia, HA), инсулинорезистентности (insulin resistance, IR) Р.Барбери (1980) назвал «волоса-

Схема 8.2. Патогенез овариальной гиперандрогении



тым» синдромом (HAIR-синдром). Этот синдром выявляется примерно у 50 % больных с синдромом поликистозных яичников и у 5 % из них сочетается с черным акантозом (acanthosis nigricans, AN) — дерматологическим маркером тяжелой инсулинорезистентности (HAIR-AN-синдром).

Устранение гиперандрогении медикаментозными или хирургическими методами не приводит к ликвидации инсулинорезистентности. В результате инсулинорезистентности развивается компенсаторная гиперинсулинемия, которая в свою очередь стимулирует продукцию андрогенов яичниками (подобно ЛГ). Гонадотропная активность инсулина стимулирует ферменты стероидогенеза, модуляцию рецепторной активности посредством ЛГ и ФСГ, а также избыточный синтез эстрогенов (схема 8.2).

Стимулирующее действие инсулина на яичники находится в явном противоречии с общей инсулинорезистентностью, наблюдаемой при СПЯ. Инсулин оказывает действие на яичники опосредованно через рецепторы пептидов, проявляющих ростостимулирующую активность: инсулиноподобные факторы роста (соматомедины А и С), релаксин и др. Особое значение уделяется инсулиноподобному фактору роста 1, который продуцируется клетками гранулезы и непосредственно стимулирует продукцию андрогенов текаинтерстициальными клетками.

Важную роль в генезе инсулинорезистентности играет ожирение, особенно так называемый верхний тип с преимущественным отложением жира на животе, плечах и задней части шеи, который часто наблюдается у больных с сопутствующей гиперандрогенией.

Таким образом, патогенетические механизмы развития овариальной гиперандрогении при СПЯ включают нарушения центральной (гипоталамо-гипофизарной) и периферической регуляции (яичники, надпочечники) деятельности эндокринной системы, а также углеводного обмена (глюкоза—инсулин—яичники). Принципиально выделение отдельных патогенетических форм СПЯ в соответствии со специфическими, этиологическими и патогенетическими механизмами его развития, что в итоге может способствовать выбору наиболее эффективного метода лечения.

Морфологическая картина. При поликистозе яичники макроскопически в 3—6 раз больше яичников здоровых женщин, увеличение обычно двустороннее, редко асимметричное. По форме яичники могут быть «колбасовидными», но, как правило, они сохраняют присущую им в норме овоидную форму. Поверхность их гладкая, белесоватая, с перламут-

ровым оттенком, нередко с выраженным сосудистым рисунком. На разрезе выявляется разнообразное количество кистозно-измененных фолликулов диаметром 0,3—0,7 см (рис. 8.11).

Примерно у 65 % больных, оперированных по поводу СПЯ, выявляются склерозирование и утолщение белочной оболочки до 0,2—0,4 мм. Ранее предполагалось, что именно склероз играет ведущую роль в генезе хронической ановуляции, но затем было показано, что утолщение капсулы яичников является следствием гиперандрогении.

Число примордиальных фолликулов в корковом слое в большинстве случаев соответствует возрасту, но отличительной особенностью яичников при СПЯ является кистозная атрезия фолликулов, в процессе которой фолликулярный эпителий дегенерирует и слущивается, в результате чего основная масса таких фолликулов лишена слоя гранулезы. Основная масса кистозно-атрезирующих фолликулов персистирует.

Внутренняя тека нередко подвергается атрофии, при этом она либо замещается гиалинизированной соединительной тканью, либо, что бывает значительно реже, клетками окружающей овариальной стромы. Желтые и белые тела (т.е. признаки овуляции) встречаются крайне редко или полностью отсутствуют. Интерстициальная ткань коркового слоя яичников гиперплазирована, а в ряде случаев возможны очаговые или реже — диффузные склеротические и атрофические изменения интерстициальной ткани.

Особой формой СПЯ является стромальный текоматоз яичников, при котором диффузная гиперплазия интерстициальной ткани яичника сопровождается утолщением коркового слоя и появлением эпителиоидных тека-клеток, разбросанных по интерстициальной ткани поодиночке или гнездами, образуя очаги текоматоза различной формы и величины.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. Клинические проявления СПЯ отличаются большой вариабельностью, однако наиболее постоянными признаками являются гиперандрогения, хроническая ановуляция и бесплодие.

Начальные проявления хронической ановуляции включают нарушение регулярности менструации: задержки до 3—6 мес (олигоменорея), они становятся скудными (опсоменорея), наблюдаются дисфункциональные маточные кровотечения. Затем может наступить спаниоменорея (менструация один раз в год) или вторичная аменорея. Нарушения менструальной функции часто возникают начиная с менархе, иногда больные страдают первичной аменореей. Следствием хронической ановуляции и нарушения фолликулогенеза является первичное или вторичное бесплодие.



Рис. 8.11. Синдром поликистозных яичников. Увеличенный яичник с утолщенной капсулой.

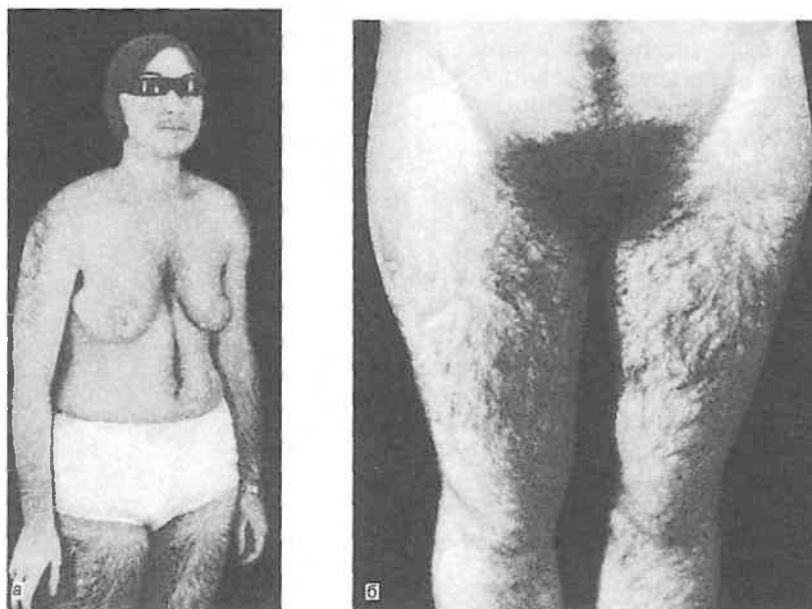


Рис. 8.12. Гирсутизм при синдроме поликистозных яичников (а, б).

Избыточная продукция яичниками андрогенов приводит к появлению различных симптомов вирилизации. Наиболее часто выявляется гирсутизм (рис. 8.12), которым страдают 90—95 % женщин с СПЯ (средний показатель гирсутного числа по шкале Ферримана—Галлвея составляет 19 баллов). Могут наблюдаться и другие проявления андрогенной дермопатии: жирная себорея, угревая сыпь. У 5 % больных отмечается так называемая негирсутная форма СПЯ. Из других проявлений вирильного синдрома при СПЯ у 40 % больных при гинекологическом осмотре обнаруживается гипертрофия клитора, из них у 10 % — вирилизация клитора. Выделяют 3 патогенетических варианта заболевания:

1. СПЯ при нормальной массе тела;
2. СПЯ с андроидным ожирением и сопутствующими нарушениями углеводного обмена: гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, приводящие в ряде случаев к развитию нарушения толерантности к глюкозе (HAIR-синдром), черный акантоз (HAIR-AN-синдром);
3. СПЯ с ожирением без инсулинорезистентности.

Ожирение наблюдается примерно у 40 % больных с СПЯ. Жировая ткань является местом активации процесса ароматизации, в результате которого андростендион, синтезируемый корой надпочечников и клетками стромы яичников, конвертируется в эстрон. Гиперэстрогения способствует развитию у больных с СПЯ гиперпластических процессов в эндометрии и пролиферативных процессов в молочных железах (фиброзно-кистозная мастопатия).

Для нижнего типа ожирения более характерны легкая степень инсулинорезистентности или ее отсутствие, умеренная гиперандрогения, чаще нормальное содержание атерогенных фракций липидов в крови, низкий

риск развития НТГ или сахарного диабета. В отечественной литературе данная форма СПЯ получила название вторичного поликистоза яичников, развившегося на фоне пубертатно-юношеского диспитуитаризма, или СПЯ центрального генеза. При обследовании у таких больных выявляются различные диэнцефальные нарушения: вегетативно-сосудистая дистония, чаще по гипертоническому типу, частые головные боли, повышение аппетита, нарушения сна, эмоциональные нарушения (пониженное настроение, плаксивость, раздражительность). На краниограмме выявляются признаки повышения внутричерепного давления: гиперпневматизация пазухи основной кости, обызвествление твердой мозговой оболочки в лобном отделе (эндокраниоз), истончение костей свода черепа, усиление сосудистого рисунка, пальцевые вдавления, на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) — признаки дисфункции мезодиэнцефальных структур головного мозга. Часто наблюдается артериальная гипертензия. Характерно постепенное прогрессирование клинических симптомов гиперандрогении и ановуляции на фоне увеличения массы тела.

У 20—30 % больных с СПЯ выявляется умеренно повышенный уровень пролактина в крови и у некоторых — лакторея.

Клинический пример

Больная 25 лет жалуется на задержки менструаций до 3 мес, бесплодие, избыточный рост волос на лице, избыточную массу тела, периодическое повышение артериального давления.

Из анамнеза: менструации с 13 лет, нерегулярные, начиная с менархе до настоящего времени, по 5 дней через 35 дней — 3 мес, обильные, безболезненные. Избыточный рост волос на лице с 14 лет, постепенно прогрессирует. Половая жизнь с 18 лет, без предохранения, беременность не наступает. Ректальная температура монофазная. В 20 лет резкая прибавка массы тела (на 12 кг за 4 мес). В течение последнего года беспокоит периодическое повышение артериального давления до 140/110 мм рт.ст.

При осмотре: рост — 164 см, масса тела — 99 кг, ИМТ — 36,8 кг/м². Гирсутизм — 16, АД — 130/90 мм рт.ст. Гинекологический статус: молочные железы развиты правильно, выделений из сосков нет. Развитие наружных половых органов по женскому типу, половое оволосение — по мужскому. Клитор гипертрофирован. Отмечаются цианоз слизистых оболочек, холестериновые бляшки. Матка нормальных размеров, яичники увеличены, плотноэластической консистенции.

Общий анализ крови без патологии. В биохимическом анализе крови: триглицериды — 2,8 ммоль/л (норма 2,3), холестерин — 5,6 ммоль/л (норма 5,2), α -холестерин — 0,5 ммоль/л (норма 0,9), β -холестерин — 6,1 ммоль/л (норма 4,9 ммоль/л), пре- β -холестерин — 35,6 (норма: 10—30). Заключение: IIб тип гиперхолестеринемии.

Уровень глюкозы натощак — 5,9 ммоль/л. Через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы — 8,6 ммоль/л.

Гормональное исследование (5-й день менструального цикла): ЛГ 13,4 мМЕ/мл (норма 1,9—12,5), ФСГ 2,55 мМЕ/мл (норма 2,5—10,2), тестостерон 3,9 нмоль/л (норма 0,5—2,64), пролактин, эстрадиол, ДЭА-С, 17-гидроксипрогестерон, ТТГ в пределах нормы. Суточная экскреция свободного кортизола в пределах нормы.

Ультразвуковое исследование органов малого таза (22-й день менструального цикла): матка размером 4,9×4,0×2,3 см, структура однородная, толщина эндометрия 0,4 см. Правый яичник размерами 4,0×3,6×2,9 см, левый 4,3×3,8×3,4 см, неоднородной эхоструктуры, в корковом слое многочисленные кистозные образования диаметром 0,6—0,8 см.

Диагноз: экзогенно-конституциональное ожирение II степени. Вторичный синдром поликистозных яичников. Первичное бесплодие. Нарушение толерантности к глюкозе. Гиперхолестеринемия (IIб тип). Транзиторная артериальная гипертензия.



Рис. 8.13. Увеличение яичника, большое количество эхонегативных включений. Синдром поликистозных яичников. Трансвагинальная эхограмма.

Д и а г н о с т и к а. Диагностика СПЯ основана на клинической картине, тестах функциональной диагностики для выявления нарушений овуляторной функции, ультразвуковых, рентгенологических и других инструментальных методах обследования, а также на оценке гонадотропной функции гипофиза и стероидпродуцирующей функции яичников и надпочечников. При избыточной массе тела необходимо определить индекс массы тела, соотношение объема талии к объему бедер, а также провести исследование углеводного обмена: уровень глюкозы в крови натощак, оральный глюкозотолерантный тест.

Критерии диагноза синдрома поликистозных яичников:

- хроническая ановуляция (монофазная или редко — гиполютеиновая ректальная температура при неполноценной овуляции);
- андрогенная дерматопатия (гирсутизм, жирная себорея, вульгарные акне), редко — гипертрофия и/или вирилизация клитора;
- при УЗИ отмечается двустороннее увеличение яичников в 2 раза и более (за пороговый объем яичника при диагностике поликистоза целесообразно принимать 10 мл), отсутствие признаков овуляции на фоне множественных (более 10), небольшого размера (от 2 до 8 мм) эхонегативных кистозных включений (рис. 8.13);
- в 70 % случаев отмечается повышение уровня ЛГ при нормальном уровне ФСГ, $\text{ЛГ/ФСГ} > 3$; проба с агонистами ЛГ-РГ: в ответ на стимуляцию люлиберином (100 мкг внутривенно) гиперергический ответ ЛГ (повышение ЛГ приблизительно в 5 раз и более при неизменном уровне ФСГ через 15–20 мин после введения препарата);
- умеренное повышение уровня свободного тестостерона, 5α -дегидротестостерона, андростендиона.

Д и ф ф е р е н ц и а л ь н а я д и а г н о с т и к а. Дифференцировать СПЯ необходимо от всех заболеваний, сопровождающихся клинической картиной гиперандрогении. Особенности клинической картины *вирилизирующих опухолей яичников и надпочечников* являются внезапное возникновение и быстрое прогрессирование симптомов вирилизации. При гормональном исследовании выявляют: при вирилизирующих опухолях яичников — повышение уровня тестостерона в 5—10 раз (выше 12,0 нмоль/л) при нормальном содержании ДЭА-С и 17-гидроксипрогестерона; при вирилизирующих опухолях надпочечников — повышение содержания ДЭА-С и андростендиона при нормальном или повышенном уровне тестостерона. Для топической диагностики опухолей применяют УЗИ органов малого таза и компьютерную томографию надпочечников. Использование КТ и МРТ в исследовании органов малого таза не имеет преимуществ перед УЗИ.

При сомнительных или отрицательных результатах этих исследований в условиях хирургического стационара проводится селективная катетеризация яичниковых и надпочечниковых вен с определением содержания гормонов (ДЭА-С, тестостерон, 17 α -гидроксипрогестерон) в крови, непосредственно оттекающей от органов. Дифференциально-диагностическим критерием овариальной и надпочечниковой гиперандрогении служит величина яичниково-периферического (надпочечниково-периферического) градиента концентрации андрогенов. Однако, несмотря на высокую информативность этого метода, ввиду сложности и инвазивности его использование в клинической практике ограничено.

Болезнь или синдром Иценко—Кушинга, а также эктопированный АКТГ-синдром могут сопровождаться развитием гирсутизма, нарушением менструальной функции, бесплодием, ожирением. Для исключения патологического гиперкортицизма проводится малая дексаметазоновая проба или исследование уровня суточной экскреции свободного кортизола.

Наиболее частым вариантом гиперандрогении надпочечникового генеза является вирильная и постпубертатная форма врожденной дисфункции коры надпочечников. При этом заболевании нередко развивается вторичный СПЯ.

Идиопатический гирсутизм — состояние, при котором у женщин развиваются гирсутизм и гипертрихоз на фоне неизмененного менструального цикла и сохранения фертильности, нормального содержания ЛГ, тестостерона, 17-гидроксипрогестерона, ДЭА-С в крови, отрицательных результатах пробы с ¹⁻²⁴АКТГ (синактеном). Считается, что причиной развития избыточного роста волос на лице и теле является повышенная активность фермента 5 α -редуктазы, обеспечивающего на периферии (в волосяных фолликулах) конверсию тестостерона в его активный метаболит — дигидротестостерон.

Для постановки диагноза необходимо исключить все заболевания, сопровождающиеся развитием гирсутизма, а также ятрогенный генез его возникновения.

Л е ч е н и е. В основе современного подхода к патогенетическому лечению СПЯ лежит принцип восстановления нарушенной овуляторной функции яичников, т.е. устранение ановуляции. Существует два подхода к лечению СПЯ — консервативный и оперативный.

Перед началом специфической терапии необходимо провести мероприятия, направленные на нормализацию массы тела, компенсацию углеводного обмена, коррекцию гемодинамических показателей.

При лечении СПЯ применяют следующие препараты.

1. *Гестагены* (прогестерон и его аналоги) применяют для нормализации менструального цикла и восстановления овуляции и фертильности. Предпочтение отдается дуфастону (дидрогестерон), который в отличие от других синтетических прогестагенов не дает эстрогенного, андрогенного, анаболического и других нежелательных эффектов. Механизм лечебного действия гестагенов связан с подавлением избыточного синтеза ЛГ гипофизом, снижением ЛГ-зависимой стимуляции продукции андрогенов яичниками. Показаниями к назначению являются умеренно выраженные нарушения менструальной и овуляторной функций (олигоменорея, недостаточность функции желтого тела). Кроме того, гестагены используются для профилактики и лечения гиперплазии эндометрия. Эффективность монотерапии гестагенами составляет 20—25 %.

2. *Комбинированные эстроген-гестагенные контрацептивы* (нон-овлон, овидон, ригевидон и др.), так же как и гестагены, применяют с целью торможения гонадотропной функции гипофиза, снижения синтеза овариальных андрогенов на фоне приема которых уменьшается объем яичников, снижается уровень гиперэстрогении. Их дополнительным эффектом является стимуляция синтеза секс-стероидсвязывающего глобулина, что способствует снижению уровня свободного тестостерона в крови. На фоне лечения наступают регулярные менструальноподобные реакции и предотвращается развитие гиперплазии эндометрия, а прекращение лечения (длительность не менее 6 мес) у 25—30 % больных способствует восстановлению овуляторной функции.

3. *Антиандрогены*. Ципротерон ацетат (андрокур) обладает свойством блокировать образование андрогенрецепторного комплекса и его транслокацию в клеточное ядро, в результате чего блокируется действие андрогенов на уровне клетки-мишени. Применяется в комбинации с эстрогенами и назначается с 5-го по 15-й день цикла по 10—50—100 мг в сутки. Помимо антиандрогенного эффекта, обладает способностью снижать повышенный уровень ЛГ (антигонадотропный эффект), снижает синтез андрогенов яичниками, предотвращает развитие гиперплазии эндометрия (прогестагенный эффект), совместно с эстрогенами повышает синтез секс-стероидсвязывающего глобулина печенью и вызывает регулярные менструальноподобные реакции. Назначают больным с СПЯ для уменьшения явлений андрогенной дермопатии: гирсутизма, жирной себореи, вульгарных угрей (рис. 8.14). Лечение длительное — от 6 до 12 курсов. С целью более длительного применения в качестве поддерживающей терапии далее целесообразно применять препарат «Диане-35», в состав которого входит 0,035 мг этинилэстрадиола и 2 мг ципротерона, с 5 по 25-й день менструального цикла.

Верошпирон также дает антиандрогенный эффект, так как его метаболит канренон оказывает эстрогеноподобное действие, препятствует связыванию андрогенов с рецепторами. Его применение показано при повышенном внутричерепном давлении, предменструальном синдроме с отеками перед менструацией. Назначается по 200 мг в сутки во второй фазе менструального цикла во избежание прорывных кровотечений. Продолжительность лечения не менее 6 мес.

4. После 6 мес «подготовки» комбинированными эстроген-гестагенными или антиандрогенными препаратами проводят стимуляцию овуляции *кломифеном* (кломид, клостильбегит), оказывающим сильное антиэстрогенное действие. Он тормозит стимулирующее влияние эстронов на тонические центры гипоталамуса и устраняет гиперсенситбилизацию гипофиза, повышает продукцию ФСГ гипофизом и стимулирует овуляторный выброс ЛГ и овуляцию, фолликулогенез нормализует соотношение ЛГ/ФСГ, усиливает



Рис. 8.14. Синдром поликистозных яичников. Acne vulgaris.

а — до лечения; б — после лечения ципротероном.

синтез эстрадиола зреющим фолликулом, повышает продукцию секс-стероидсвязывающего глобулина печенью, способствует снижению синтеза тестостерона яичниками, стимулирует образование желтого тела и секрецию прогестерона, блокирует развитие гиперплазии эндометрия, нормализует менструальный цикл. Назначается по схеме: 50—100—150 мг в сутки, с 5-го по 9-й день цикла. Во избежание эффекта гиперстимуляции яичников к первому курсу приступают с дозы 50 мг в сутки. При отсутствии эффекта проводят повторные курсы, постепенно увеличивая суточную дозу (до 150 мг в день). В результате лечения овуляция восстанавливается в 70 % случаев, фертильность — в 40 %. При отсутствии эффекта стимуляции после 3—4 курсов приема кломифена его применение нецелесообразно.

Таким образом, для консервативного лечения СПЯ используется целый арсенал различных гормональных препаратов, однако не всегда удается достигнуть восстановления овуляции и фертильности. Отсутствие эффекта от консервативной терапии в течение 1 года является показанием к проведению оперативного лечения.

Основным методом хирургического лечения является двусторонняя клиновидная резекция яичников с использованием лапаротомии в качестве доступа. В последние годы все более широкое применение находит мало-травматичный лапароскопический метод хирургического лечения, при котором производится электрокаутеризация яичников с монополярной коагуляцией или их лазерной вапоризацией. В связи с тем что яичник обладает большой регенеративной способностью, он может принимать прежнюю форму и величину без образования рубцовой ткани и сохранять свою функцию даже после удаления $\frac{2}{3}$ — $\frac{3}{4}$ частей его объема. Патогенетический механизм положительного влияния операции на менструальную и овуляторную функции яичников до конца не известен, однако считается, что хи-

рургическое вмешательство способствует изменению внутриовариального стероидогенеза и тем самым восстанавливает гипоталамо-гипофизарно-яичниковые звенья регуляции. При оперативном лечении регулярный менструальный цикл восстанавливается почти в 90 % случаев, овуляция — в 70 %, фертильность — в 60 % случаев.

8.7. Эндокринологические аспекты менопаузы

Климактерический период — физиологический период жизни, обусловленный возрастными инволютивными изменениями репродуктивной системы. В нем выделяют следующие этапы: пременопауза — период, предшествующий менопаузе (около 2—5 лет), менопауза — последнее менструальное кровотечение, постменопауза — период жизни, наступающий спустя год после менопаузы. Исходя из данных определений, срок менопаузы устанавливается ретроспективно. Отрезок времени, охватывающий пременопаузу и первый год постменопаузы, представляет собой перименопаузу.

Как правило, менопауза наступает в возрасте от 45 до 55 лет (чаще в возрасте 50—51 год).

П а т о г е н е з. Процесс старения организма генетически детерминирован, однако точные пусковые механизмы его остаются неясными. Одной из возможных причин снижения функции яичников в пременопаузе является уменьшение количества рецепторов к гонадотропинам. Этим, вероятно, объясняется тенденция к повышению уровня ФСГ в пременопаузальном периоде до значимых изменений содержания эстрогенов. В последующем, по мере истощения фолликулярного аппарата яичников и соответственно снижения выработки эстрогенов, содержание ФСГ по принципу обратной связи продолжает нарастать и к моменту наступления менопаузы увеличивается в 13—14 раз по сравнению с пременопаузальным периодом. Уровень ЛГ увеличивается лишь в 3 раза (рис. 8.15). Изменение соотношения ЛГ/ФСГ обусловлено уменьшением выработки клетками гранулезы ингибинов — пептидных гормонов, участвующих в подавлении секреции ФСГ в репродуктивном периоде. Кроме того, определенную роль в избытке гонадотропинов играет дефицит эндогенных опиоидов, концентрация которых находится в прямой связи с уровнем циркулирующих эстрогенов.

Повышенный уровень гонадотропинов сохраняется во время постменопаузы в течение 10—15 лет, затем начинает снижаться. Возрастная инволюция приводит к выраженному уменьшению яичникового стероидогенеза. Прежде всего отмечается значительное снижение секреции эстрадиола и в меньшей степени подавление продукции эстрона, андростендиона и тестостерона. С учетом того что концентрация эстрадиола в венозной крови, оттекающей от яичников и надпочечников, минимальна, основным источником циркулирующего в постменопаузе эстрадиола является эстрон, который вне яичников образуется благодаря периферической конверсии андростендиона. В постменопаузальный период наибольший удельный вес среди содержащихся в крови эстрогенов приходится на долю эстрона, биологическая активность которого значительно меньше эстрадиола. Поскольку экстрагландулярная продукция половых стероидов осуществляется преимущественно жировой тканью, уровень эстрогенов выше у женщин с избыточной массой тела.

С наступлением менопаузы на 50 % снижается содержание прогестерона и андростендиона, на 25 % — тестостерона. Практически весь прогестерон в этот период жизни имеет надпочечниковый генез. Однако треть содержания

андростендиона и половина — тестостерона обеспечивается функциональной активностью яичников. Это подтверждается при сравнении динамики секреции указанных гормонов после овариэктомии и при естественной постменопаузе. Андрогены осуществляют анаболические эффекты и являются источником образования эстрогенов.

Изменение гормонпродуцирующей активности яичников приводит к основным характерным проявлениям климактерического периода — утрате детородной и менструальной функций. В пременопаузе отмечается укорочение менструальных циклов за счет сокращения фолликулярной фазы, учащаются ановуляторные циклы. Нередки дисфункциональные маточные кровотечения как следствие дефицита прогестерона и колебаний концентрации эстрогенов. В последующем промежутки между менструациями увеличиваются, за опсоменореей следует аменорея.

В период постменопаузы яичники уменьшаются в 2—3 раза. Поверхность их выглядит сморщенной, отмечается выраженное истончение коркового слоя. При гистологическом исследовании могут обнаруживаться единичные примордиальные фолликулы, но абсолютное большинство фолликулов подвержено атрезии. Наблюдается очаговая либо диффузная гиперплазия клеток стромы — источников синтеза андрогенов. Стенки сосудов склерозируются. Функциональный слой эндометрия атрофичен, однако базальный его слой сохранен, включая рецепторный аппарат.

В основе патогенеза атрофического вагинита лежит дефицит эстрогенов, который приводит к угнетению процессов пролиферации и созревания влагалищного эпителия. Это в свою очередь сопровождается истощением запаса гликогена, необходимого для поддержания жизнедеятельности лактобацилл, обеспечивающих продукцию молочной кислоты и перекиси водорода, которые представляют собой естественный барьер против инвазии грамотрицательных бактерий.

Исчезновение лактобацилл из влагалищной флоры сопровождается повышением pH (в норме pH 3,5—5,5) с последующей колонизацией влагалища энтеробактериями и как следствие — инфицированием мочевыводящих путей.

Постменопаузальный остеопороз (тип I) характеризуется преимущественной потерей губчатого вещества кости на фоне относительной интактности компактного костного вещества, что ведет к компрессионным переломам позвонков и переломам лучевой кости в типичном месте (см. раздел 11.7).

Данные многочисленных исследований демонстрируют четкую связь между эстрогендефицитными состояниями и остеопорозом. Так, если риск развития переломов в возрастной группе до 40 лет у мужчин и женщин практически одинаков, то после 60 лет частота переломов у женщин в 4 раза выше. В дальнейшем эта разница возрастает. У женщин репродуктивного возраста резкое снижение плотности кости отмечается уже спустя 2 мес после овариэктомии.

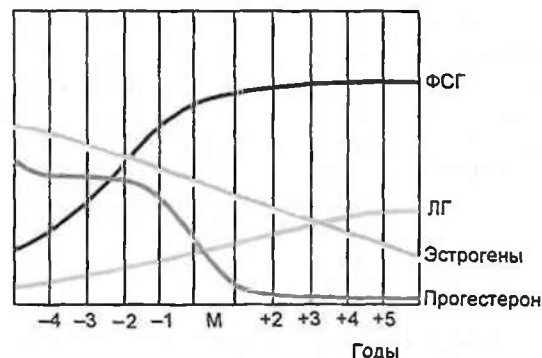


Рис. 8.15. Динамика секреции гонадотропинов и суммарных эстрогенов в климактерическом периоде.

Эстрогены оказывают как прямое, так и опосредованное действие на процессы остеогенеза. Высокоспецифичные рецепторы к эстрогенам обнаружены на остеокластах и остеобластах. Установлена способность эстрогенов блокировать лизосомальную активность остеокластов. Под воздействием эстрогенов уменьшается выработка паратгормона, снижается чувствительность к нему остеокластов, а также усиливается синтез кальцитонина, что приводит к замедлению костной резорбции. Повышая активность 1α -гидроксилазы, эстрогены стимулируют образование в почках активной формы витамина D — кальцитриола, вследствие чего усиливается всасывание кальция и фосфора в кишечнике и активируется костное ремоделирование.

В возрастной группе до 50 лет частота ИБС и нарушений мозгового кровообращения у мужчин в несколько раз выше, чем у женщин, тогда как после 50 лет эта разница постепенно сглаживается. Удаление яичников в перименопаузе также сопровождается увеличением частоты инфарктов. Эти данные свидетельствуют о вероятном протективном действии эстрогенов на сердечно-сосудистую систему.

С наступлением менопаузы отмечается прогрессирующее повышение содержания общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов в сочетании с понижением уровня липопротеидов высокой плотности в крови. Указанные нарушения сочетаются с увеличением риска развития связанных с атеросклерозом заболеваний и смертности. На фоне применения заместительной гормональной терапии наблюдается положительная динамика показателей липидного спектра. По данным ангиографических исследований отмечено, что назначение эстрогенов приводит к явному уменьшению стеноза коронарных сосудов у женщин, страдающих ИБС в климактерическом периоде.

Хотя климактерический период в целом представляет собой физиологический процесс, выраженный дефицит эстрогенов является непосредственной причиной появления целого комплекса расстройств. К ранним проявлениям угасания функции яичников относится климактерический синдром, к отсроченным — локальные нарушения функции мочеполовой системы. Поздние обменные нарушения включают в себя остеопороз и заболевания сердечно-сосудистой системы.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. Климактерический синдром — симптомокомплекс вегетативных и эмоционально-психических расстройств, появляющийся в перименопаузальном и раннем постменопаузальном периодах.

Одним из наиболее типичных осложнений климактерического периода является развитие мочеполовых расстройств — атрофия слизистых оболочек влагалища и уретры, нарушение функции мочевого пузыря и уретры, рецидивирующие инфекционные процессы. У каждой второй женщины старше 60 лет отмечаются эти патологические изменения.

К основным клиническим проявлениям атрофического вагинита относятся жалобы больных на сухость и зуд во влагалище, диспареунию (затруднения при половом акте), ощущение болезненности и жжения, выделения из влагалища различного характера (прозрачные, кровянистые, слизистогнойные). При осмотре влагалища отмечаются бледность эпителия, истончение и отсутствие складчатости слизистой оболочки, могут наблюдаться множественные геморрагии и изъязвления. В мазке преобладают базальные или парабазальные клетки.

Патология мочевыводящих путей, наблюдающаяся у женщин после наступления менопаузы, обусловлена атрофическими изменениями эпителия уретры и мочевого пузыря, снижением эластичности структур, поддерживающих матку, мочевой пузырь и уретру. Наблюдаются такие нарушения уро-

динамики, как поллакиурия, никтурия, дизурия, недержание мочи при напряжении (смех, кашель) и неудерживание мочи при сильных позывах. Атрофические изменения слизистой оболочки уретры, а также ухудшение регионального кровоснабжения приводят к ослаблению клеточного и гуморального иммунитета и присоединению мочевого инфекции. Снижение эластичности поддерживающего аппарата органов малого таза является причиной опущения матки и влагалища, цистоцеле и уретроцеле.

К синдрому вегетативной дисфункции относятся жалобы на «горячие» приливы, выраженную потливость, преимущественно в ночное время суток, головные боли, приступы удушья и сердцебиения, ознобы, боли в прекардиальной области. Обращают на себя внимание стойкий дермографизм, лабильность пульса и артериального давления, колебания температуры тела.

В ряде случаев состояние существенно ухудшается в связи с присоединением типичных симпатоадреналовых кризов.

Появление приливов — достаточно специфический симптом, характеризующийся ощущением распространения волны тепла в области головы и шеи либо по всему телу. Во время прилива отмечается волнообразный подъем содержания ЛГ, что, тем не менее, не является непосредственной причиной нарушения терморегуляции. Изменение функции терморегулирующего центра, возможно, обусловлено изменением содержания катехоламинов в центральной нервной системе. По экспериментальным данным, удаление яичников у животных сопровождается повышением содержания норадреналина и снижением уровня дофамина в ЦНС, восстановление нормального соотношения прослеживается при экзогенном введении эстрогенов. Увеличение симпатической стимуляции может приводить к гиперпродукции простагландина $F_{2\alpha}$, оказывающего сосудорасширяющее действие. В целом генез приливов остается неуточненным.

К расстройствам эмоционально-психического характера относятся частые колебания настроения, депрессивные состояния, тревога, напряжение, бессонница, ухудшение памяти, снижение либидо.

По данным различных авторов, климактерический синдром встречается в 40—85 % случаев. Как правило, типичная клиническая симптоматика появляется с наступлением менопаузы и продолжается в течение 2—3 лет, однако в ряде случаев вегетативные изменения могут начаться еще в пременопаузе и сохраняться более 5—7 лет.

Д и а г н о с т и к а и д и ф ф е р е н ц и а л ь н а я д и а г н о с т и к а. Установление диагноза постменопаузы, как правило, не вызывает затруднений. Если у женщины старше 45 лет в течение года отсутствуют менструации, а тем более если при этом имеются характерные клинические проявления климактерического синдрома, каких-либо дополнительных исследований не требуется. При необходимости лабораторного подтверждения постменопаузы достаточно исследования уровня ФСГ и эстрадиола.

Серьезные диагностические проблемы возникают, когда богатая вегетативная симптоматика климактерического синдрома по своим проявлениям почти не отличается от симптомов соматической и эндокринной патологии. Если женщины в постменопаузе уже наблюдаются по поводу какого-либо заболевания, то проявления климактерического синдрома в ряде случаев могут ошибочно интерпретироваться как декомпенсация этого заболевания.

Л е ч е н и е и п р о ф и л а к т и к а. Для лечения и профилактики нарушений, обусловленных инволютивными изменениями репродуктивной системы, применяется заместительная гормональная терапия (ЗГТ) препаратами натуральных эстрогенов.

В европейских странах наибольшее распространение получили препараты, содержащие эстрадиола валерат, 17 β -эстрадиол и эстриол. В США шире используются конъюгированные эстрогены, получаемые из мочи жеребых кобыл и представляющие собой смесь эстрона сульфата, эквилина и эквилинина. Содержание эстрогенов в препаратах (по 1—2 мг для эстрадиола валерата и 17 β -эстрадиола, 0,625 мг для конъюгированных эстрогенов) соответствует таковому в ранней фолликулярной фазе у женщин репродуктивного возраста. Во избежание гиперплазии эндометрия и для снижения риска рака эндометрия вместе с эстрогенами назначают прогестагены в циклическом или непрерывном режиме.

Основные пути введения препаратов — пероральный (в форме таблеток), чрескожный (с использованием накожных пластырей, геля), вагинальный (в виде влагалищных таблеток, свечей, крема), инъекционный (для внутримышечного введения).

Парентеральный путь позволяет предотвратить первичный метаболизм эстрогенов в печени и назначить более низкие дозы. Однако вследствие простоты приема наиболее популярным видом ЗГТ остаются таблетированные формы.

По своему составу препараты делятся на 3 группы. В двухфазных и трехфазных препаратах прогестагены добавляются к эстрогенам во второй половине лечебного цикла на 10—12 дней. После окончания цикла приема двухфазных препаратов следует 7-дневный перерыв, во время которого отмечается менструальноподобное кровотечение отмены. В трехфазных препаратах в предполагаемые дни перерыва продолжается прием уменьшенной вдвое дозы эстрогенного компонента, что предотвращает либо уменьшает менструальноподобную реакцию. После 2 лет постменопаузы возможно применение в непрерывном режиме монофазных препаратов, в которых каждая таблетка содержит стабильное количество активного вещества. Мотивация эстрогенами рекомендуется женщинам с удаленной маткой (курсы по 3—4 нед, 5—7 дней перерыв). Абсолютными противопоказаниями для назначения эстрогенов являются рак молочных желез и эндометрия, тромбоэмболия, тромбофлебит, нарушение функции печени и почек, маточное кровотечение неясного генеза. Под регулярным наблюдением врача должно проводиться лечение при одновременном назначении гипотензивных препаратов, а также при эпилепсии, мигрени, сахарном диабете, бронхиальной астме и сердечной недостаточности. Из побочных эффектов отмечаются болезненность молочных желез, тошнота, головная боль, отеки, кожные реакции, нерегулярные кровотечения. Перечисленные симптомы носят, как правило, проходящий характер. Перед назначением препаратов проводится подробный анализ данных анамнеза, физическое обследование с учетом противопоказаний, оценка показателей гемостаза, маммография, ультразвуковое исследование гениталий, влагалищное исследование и мазок. На фоне лечения осуществляется контроль за артериальным давлением и массой тела, ежегодно — осмотр гинекологом, УЗИ гениталий и маммография.

При преобладании патологии урогенитального тракта оптимально применение эстриола, оказывающего выраженное кольпотропное и уротропное действие. Эстриол существенно не влияет на эндометрий, что позволяет использовать его без прогестагенов. С учетом слабого системного эффекта эстриол не назначают для лечения и профилактики вазомоторных расстройств и поздних метаболических нарушений.

У женщин группы высокого риска развития остеопороза (так же как и для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний) оптимальная про-

должительность гормонотерапии составляет 5—7 лет. По данным эпидемиологических исследований, число случаев переломов при этом уменьшается на 50—60 %. При наличии противопоказаний либо при отказе от гормонотерапии, а также у женщин старше 65 лет лечение диагностированного остеопороза проводится с помощью препаратов кальцитонина, бисфосфонатов, витамина D и добавок кальция по 1200—1500 мг в сутки.

На основании как клинических, так и экспериментальных работ получен ряд заслуживающих внимания сведений о том, что эстрогены могут оказывать действие практически на все факторы, потенцирующие развитие атеросклероза. Назначение эстрадиола в менопаузе устраняет спазм периферических сосудов; отмечается тенденция к снижению артериального давления, уменьшается гиперинсулинемия, улучшаются показатели гемостаза.

Заместительная терапия эстрогенами обеспечивает снижение числа случаев инфарктов в среднем на 50 %, инсультов — на 40 %.

Опасения, касающиеся развития тромбоэмболии и возможного канцерогенного действия эстрогенсодержащих препаратов, обусловлены преимущественно побочными эффектами оральных контрацептивов. Однако применяемые с целью концентрации препараты содержат не природные, а синтетические эстрогены (этинилэстрадиол, местранол) в сравнительно высоких дозах. Убедительных доказательств учащения случаев тромбоэмболии или артериальной гипертензии при использовании низких доз природных эстрогенов для лечения нарушений менопаузального периода в настоящее время не имеется. Оценка эффективности заместительной терапии эстрогенами основывается на клинических данных. Определение уровней ФСГ и эстрадиола с этой целью бессмысленно.

8.8. Опухоли яичников

В практике эндокринолога наиболее часто встречаются гормонально-активные опухоли, которые по классификации ВОЗ относятся к стероидпродуцирующим, липидоклеточным, герминативно-клеточным и гонадобластомам. В настоящее время общепринятой является гистологическая классификация опухолей яичников, принятая ВОЗ.

Классификация опухолей яичников

I. Эпителиальные опухоли, развивающиеся из клеток целомического эпителия

- Серозные кистомы (доброкачественная серозная цистаденома, серозная цистаденома с пролиферирующей активностью эпителиальных клеток и ядерными аномалиями, серозная цистаденокарцинома)
- Муцинозные кистомы (доброкачественная муцинозная цистаденома, муцинозная цистаденома с пролиферирующей активностью эпителиальных клеток и ядерными аномалиями, но не обладающая пролиферативным ростом, муцинозная цистаденокарцинома)
- Эндометриоидные опухоли, аналогичные по строению аденокарциноме эндометрия (эндометриоидные доброкачественные кисты, эндометриоидные опухоли, обладающие пролиферирующей активностью эпителиальных клеток и ядерными аномалиями, но без пролиферирующего роста, эндометриоидная аденокарцинома)
- Светлоклеточные (мезонефроидные) опухоли

II. Стероидпродуцирующие опухоли, развивающиеся из стромы полового тяжа
• Текома
• Гранулезоклеточная опухоль
• Андробластомы (опухоль из клеток Сертоли—Лейдига, опухоль из клеток Сертоли, опухоль из клеток Лейдига, опухоль из клеток полового тяжа с кольцевидными трубочками)
• Склерозирующая стромально-клеточная опухоль
III. Липидоклеточные опухоли (лютеома, стромальная лютеома, лютеома беременности, опухоли из яичниковых аналогов клеток Лейдига — хи-усных клеток, опухоли из дистопий коркового слоя надпочечника)
IV. Герминативно-клеточные опухоли (зрелые тератомы, такие как struma ovarii, карциноид, эпендимома и др.), дисгерминомы, хориокарциномы эмбриональные опухоли)
V. Гонадобластомы
VI. Неспецифические для яичника опухоли мягких тканей
VII. Метастатические опухоли яичника (опухоль Крукенберга и др.).

Наиболее часто встречаются эпителиальные опухоли, развивающиеся из клеток целомического эпителия яичников. В связи с тем что эти новообразования не продуцируют избыточное количество гормонов, их диагностикой и лечением обычно занимаются гинекологи или онкологи.

Гормонально-активными опухолями яичников, о которых в дальнейшем пойдет речь, называют новообразования, обладающие самостоятельной гормональной активностью или стимулирующие трансформацию и пролиферацию смежных незлокачественных овариальных стромальных клеток (табл. 8.5). Они составляют 5—6 % всех новообразований яичников. Синтезируя различные гормоны и биологически активные соединения, эти опухоли способствуют формированию соответствующего симптомокомплекса.

Т а б л и ц а 8.5. Некоторые гормонально-активные опухоли яичников

Опухоль	Гормональная продукция	Малигнизация, %	Двустороннее поражение, %	Размеры опухоли, см	Дополнительные сведения
Гранулезотека-клеточные опухоли	Эстрогены, андрогены, прогестины	5—20	5	от 1 до 30	Наиболее часто выявляемые вирилизирующие опухоли
Андробластома	Андрогены, эстрогены	20	Редко	от 5 до 25	Высокая гормональная активность
Липидоклеточные опухоли	Андрогены, эстрогены, кортизол	20	Редко	от 0,5 до 30	Часто сочетаются с сахарным диабетом II типа (50 %)
Дисгерминомы	Андрогены, ХГ	100	15	от 3 до 50	Могут иметь смешанное строение, сочетаясь с другими формами овариальных герминативно-клеточных опухолей
Гонадобластомы	Андрогены, эстрогены, прогестины	50	40	от 1 до 30	Обычно наблюдаются при дисгенезии гонад

Продолжение табл. 8.5

Опухоль	Гормональная продукция	Малигнизация, %	Двустороннее поражение, %	Размеры опухоли, см	Дополнительные сведения
Хилусноклеточная опухоль	Андрогены, эстрогены, кортизол	Редко	Редко	1—9	Сочетается в 50 % случаев с сахарным диабетом II типа и в 50 % случаев с артериальной гипертензией
Тератома доброкачественная (struma ovarii, карциноид)	Серотонин, тироксин	Редко	10	2—25	При больших размерах опухоли наблюдается карциноидный синдром
Тератома, злокачественная	ХГ	100	Редко	более 5	Не все опухоли секретируют ХГ

Большинство гормонально-активных опухолей яичников являются стероидпродуцирующими и происходят из стероидпродуцирующих клеток (гранулезотекаклеточные опухоли) и из специализированной стромы полового тяжа. Источником избыточной продукции стероидных гормонов могут быть липидоклеточные опухоли, состоящие из больших округлых клеток, имеющих сходство с овариальными хилусными и лютеинизированными стромальными клетками, склерозирующая стромально-клеточная опухоль и некоторые неспецифические опухоли яичников с функционирующей стромой (цистаденомы, эндометриоидные карциномы и др.).

К гормонально-активным опухолям яичников также относят карциноидные опухоли (первичные и метастатические) и тератомы, представленные тиреоидными, надпочечниковыми, панкреатическими клетками и редко — клетками аденогипофиза, среди которых обнаруживают соматотрофные, маммотрофные, меланокортикотрофные и тиреотрофные клетки.

В литературе описаны некоторые синдромы, связанные с существованием различных эктопированных овариальных опухолей (синдром Золлингера—Эллисона, карциноидный синдром, struma ovarii и др.).

8.8.1. Вирилизирующие опухоли яичников

Термин «вирилизирующие» (андрогенпродуцирующие, маскулинизирующие) опухоли яичников объединяет все гистологические типы опухолей, обладающие андрогенпродуцирующей активностью и обуславливающие развитие вирильного синдрома у женщин.

Установлено, что практически любая гормонально-активная опухоль яичника может быть источником избыточной продукции андрогенов и/или эстрогенов.

Вирилизирующие опухоли яичников встречаются у одной из 30 000 женщин, госпитализированных в гинекологические отделения, и с одинаковой частотой обнаруживаются во всех возрастных группах. Морфологические признаки злокачественности выявляются в одной из пяти вирилизирующих опухолей яичников, однако многочисленные наблюдения показывают, что эти новообразования крайне редко метастазируют и отличаются благоприятным клиническим прогнозом.

Морфологическая картина. К опухолям, обладающим андрогенпродуцирующей активностью, относят текомы, гранулезоклеточные опухоли, смешанные гранулезотекаклеточные опухоли, опухоли из клеток Сертоли—Лейдига, липидоклеточные опухоли и неспецифические или неклассифицируемые стромально-клеточные опухоли. Специфическая склерозирующая стромально-клеточная опухоль крайне редко проявляет гормональную активность, преимущественно за счет гиперпродукции эстрогенов.

Текома — наиболее частая вирилизующая опухоль данной группы, составляющая 60 % этих опухолей. Чистые гранулезоклеточные опухоли встречаются в 20—25 %, а в оставшихся случаях наблюдаются смешанные гранулезотекаклеточные опухоли.

Гистологически текомы состоят из эпителиоидных клеток, сходных по строению с внутренней текой фолликула. Обычно эти опухоли без капсулы, плотноэластической консистенции, с гладкой или мелкобугристой поверхностью, охряно-желтого цвета на разрезе. Коровое вещество яичника сохранное, в состоянии выраженной атрофии, а в противоположном яичнике часто обнаруживается очаговая гиперплазия клеток интерстициальной ткани и/или стромальный текоматоз. Текаклеточные опухоли яичников сопровождаются клинической картиной гиперэстрогении в 50 % случаев, 40 % — гормонально-неактивны, и у остальных больных выявляются симптомы вирилизации.

Этот тип вирилизующих опухолей яичников может обнаруживаться во всех возрастных группах, но в большинстве случаев они возникают у женщин старше 50 лет и менее чем в 5 % случаев — у детей в допубертатном периоде.

Гранулезотекаклеточные опухоли могут состоять из преимущественно текаподобных клеток, гранулезных клеток или быть смешанного текагранулезного строения.

Обычно гранулезотекаклеточные опухоли односторонние, в 5 % одновременно обнаруживаются в обоих яичниках. Их размер может варьировать от микроскопического до очень больших опухолей от 5—10 до 30 см в диаметре.

Злокачественные варианты встречаются редко (5—20 %). Большинство «чистых» теком являются доброкачественными (95—97 %). Важно дифференцировать «чистые» текомы от опухолей, содержащих гранулезоклеточный компонент, поскольку последние обладают способностью к метастазированию, однако их особенностью является низкий уровень опухолевой прогрессии. Средний показатель выживаемости пациенток с гранулезоклеточными опухолями варьирует от 80 до 97 % через 5 лет после операции и 93 % через 10 лет. Половина рецидивов возникает через 5 лет, но может случиться и через 20 лет после операции. Факторами, влияющими на отдаленную летальность, являются возраст более 40 лет, большой размер опухоли, экстраовариальное распространение, большое количество митозов.

Гранулезоклеточная опухоль чаще всего представляет собой инкапсулированный узел солидного, солидно-кистозного или кистозного вида. Гистологическое строение может быть разнообразным: фолликулоподобным, дисконфлексированным, трабекулярным, альвеолярным, аденоматозным, саркоматоидным и т.д.

Андробластомы (опухоли из клеток Сертоли—Лейдига) включают в себя новообразования яичников, состоящие из клеток Сертоли, полового тяжа и стромальных клеток, аналогичных по строению клеткам Лейдига мужских гонад. Эти опухоли происходят из полипотентных специализированных гонадных стромальных клеток, обладающих способностью к дифференциров-

ке как по тестикулярной, так и по овариальной линии. Они составляют 0,5—1 % всех опухолей яичников и наиболее часто встречаются у женщин репродуктивного возраста. Около 4 % из них возникает во время беременности. В 3—5 % случаев опухоли двусторонние. Гистологически андробластомы подразделяются на «чистые» опухоли из клеток Сертоли или Лейдига и «смешанные» опухоли Сертоли—Лейдига, а также на высокодифференцированные и низкодифференцированные их варианты. Вирильный синдром чаще возникает у женщин с опухолями смешанного строения. Основным источником тестостерона, андростендиона и дигидроэпиандростерона в опухолях являются клетки Лейдига и в меньшей степени — клетки Сертоли. Основная масса опухолей — доброкачественные, однако в литературе описаны случаи метастазирования таких новообразований, явившихся причиной смерти больных.

Липидоклеточные опухоли составляют 0,1 % от числа всех новообразований яичников. Согласно гистологической классификации ВОЗ, в эту группу включены опухоли, клетки которых содержат большое количество липохромного пигмента и липидов, сходных по строению с лютеиновыми клетками, клетками Лейдига и коры надпочечников. К ним относят лютеомы, стромальные лютеомы, лютеомы беременности, опухоли из клеток Лейдига (из их яичниковых аналогов — хилусных клеток), из дистопий коркового слоя надпочечника. В 75 % случаев эти опухоли вызывают развитие вирильного синдрома, в 23 % обнаруживаются признаки избыточной продукции эстрогенов, и в 10 % случаев у больных выявляются симптомы гиперкортицизма. Малигнизация липидоклеточных опухолей происходит в 5—20 % случаев. Злокачественные варианты чаще встречаются среди опухолей из дистопий коры надпочечника. Эти адреналоподобные новообразования могут достигать больших размеров, имеют форму четко очерченного узла охряно-желтого цвета. Стромальная лютеома чаще встречается у женщин от 30 до 70 лет и состоит из лютеинизированных клеток межуточной ткани коркового слоя яичников. Обычно стромальные лютеомы множественные, часто двусторонние, нередко сопровождаются стромальным текоматозом яичников.

Опухоли яичников с функционирующей стромой — собирательное понятие, которое объединяет новообразования доброкачественные или злокачественные, являющиеся источником повышенной продукции андрогенов. Функционирующая строма была описана практически при каждом типе овариальных опухолей, включая муцинозные опухоли, цистаденомы, кистозные аденофибромы и аденокарциномы, доброкачественные тератомы и эндометриоидные карциномы.

Гонадобластомы — опухоли, развивающиеся у больных при синдроме дисгенезии гонад, способные синтезировать тестостерон за счет активности входящей в их состав специализированной овариальной стромы и приводить к развитию вирильного синдрома.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. Клинические проявления вирилизирующих опухолей яичников складываются из ряда андрогензависимых и эстрогензависимых симптомов. Степень их выраженности определяется биологической активностью и уровнем секреции андрогенов опухолью и не зависит от ее морфологического строения. Наиболее характерными проявлениями гиперандрогении являются андрогенная алоpecia, гирсутизм и дермопатия (вульгарные акне, жирная себорея), барифония (понижение тембра голоса) и маскулинизация фигуры (вследствие перераспределения жировой ткани бедра становятся узкими, а плечевой пояс — широким за счет увеличения мышечной массы). Важным диагностическим критерием



Рис. 8.16. Внешний вид больной с вирилизирующей опухолью яичников.

является обнаружение гипертрофии и/или вирилизации клитора с формированием круглой пенисообразной головки. При гинекологическом осмотре также часто выявляется уменьшение размеров матки, иногда удается пропальпировать асимметричное увеличение одного яичника. При кольпоцитоскопии обнаруживаются снижение кариопикнотического индекса (КПИ) до 0, преобладание базальных и парабазальных клеток эпителия, отрицательный симптом «зрачка». В ряде случаев наблюдается инволюция молочных желез (рис. 8.16).

У всех больных репродуктивного возраста нарушается менструальная функция, чаще по типу вторичной аменореи, реже — олигоменореи. Характерно быстрое прогрессирование симптомов вирилизации. У большинства женщин менструации прекращаются внезапно на фоне предшествующих регулярных менструальных циклов. В ряде случаев наблюдается раннее наступление менопаузы, совпадающее с появлением первых признаков вирилизации. Необходимо отметить, что в перименопаузальном периоде у больных с вирилизирующими опухолями яичников повышается риск развития артериальной гипертензии, сахарного диабета и гиперпластических процессов в эндометрии и молочных железах.

Избыточная продукция эстрогенов опухолью клинически может проявляться различными нарушениями менструального цикла по типу дисфункциональных маточных кровотечений, часто возникают менометроррагии на фоне сопутствующей гиперплазии эндометрия.

Возникновение вирилизирующей опухоли яичника у девочек в возрасте до 8 лет приводит к преждевременному половому созреванию по гестеросексуальному типу. Секреция эстрогенов овариальными новообразованиями в детском возрасте обуславливает появление ациклических менструальноподобных выделений, что побуждает родителей немедленно обратиться к врачу. Однако при отсутствии своевременной диагностики у девочек возникает преждевременное развитие вторичных половых признаков, а также ускорение физического развития. Быстрые темпы роста в первое десятилетие жизни сменяются преждевременным закрытием зон роста трубчатых костей, приводящим к низкорослости.

Клинический пример

Больная 18 лет обратилась с жалобами на аменорею, избыточный рост волос на лице и теле, снижение тембра голоса, уменьшение размеров молочных желез. Больна в течение 1,5 лет, вначале отметила нарушения менструального цикла с задержкой до 2—3 нед и появление избыточного роста волос, а затем присоединились остальные жалобы. Аменорея в течение года. При осмотре: рост 174 см, масса тела 59 кг, ИМТ 19,5 кг/м². Гирсутизм III степени. Повышенная сальность

кожи, множественные вульгарные акне на теле. Голос низкий. Внутренние органы без особенностей. Гинекологический статус: молочные железы атрофичные, выделений из сосков нет. Наружные половые органы развиты по женскому типу, половое оволосение — по мужскому. Клитор вирилен, размером 2,5×1,5 см, с пенисообразной головкой, матка меньше нормы, придатки не пальпируются.

Общий и биохимический анализы крови без патологии.

Гормональное исследование: содержание ЛГ, ФСГ, пролактина в пределах нормы, тестостерона — 5,5 нмоль/л (норма 0,7—2,5), 17-гидроксипрогестерона — 3,8 нг/мл (норма 0,35—4,5), кортизола — 674,2 нмоль/л (норма 200—850). Проведена проба с внутривенным введением ¹⁻²⁴АКТГ (синактен). Выявлены адекватное повышение уровня кортизола и отсутствие повышения уровня 17-гидроксипрогестерона.

Ультразвуковое исследование: матка размером 5,0×3,9×2,8 см, структура однородная, толщина эндометрия — 0,5 см. Правый яичник размерами 4,1×3,1×2,7 см, левый 4,0×3,0×2,3 см, оба неоднородной структуры, кистозно изменены. КТ-исследование надпочечников: патологии не выявлено. Диагностическая лапароскопия: матка не изменена. Визуализируются умеренно увеличенные яичники размерами 4,0×3,0×2,0 см с гладкой блестящей оболочкой, через которую просвечивают мелкие фолликулы. Произведена биопсия. Заключение гистологического исследования: изменения, характерные для синдрома поликистозных яичников.

Учитывая клиническую картину заболевания и проведенное гормональное исследование, был заподозрен опухолевый генез гиперандрогении, однако в связи с невозможностью установления топического диагноза произведена селективная катетеризация вен яичников и надпочечников. Надпочечниково-периферический градиент не увеличен. Яичниково-периферический градиент концентраций тестостерона справа 278,3 нмоль/л, слева 10,3 нмоль/л.

При лапаротомии обнаружены оба увеличенных яичника, пальпаторно опухоль не определялась. На разрезе в толще правого яичника обнаружена опухоль менее 2,0 см в диаметре. Произведены правосторонняя сальпингоофорэктомия с опухолью и биопсия левого яичника. Гистологическое заключение: текома правого яичника с явлениями ядерного полиморфизма.

Д и а г н о с т и к а. Критерии диагноза андрогенпродуцирующих опухолей яичников:

- развитие и быстрое прогрессирование выраженного вирильного синдрома, внезапное прекращение менструаций на фоне предшествующих регулярных менструальных циклов;
- высокий уровень тестостерона в крови (обычно выше 12 нмоль/л);
- одностороннее увеличение яичника, выявляемое при гинекологическом осмотре, подтвержденное при УЗИ (гиперэхогенное округлое образование в яичнике, наличие в нем кальцинатов), отсутствие патологических изменений (по данным КТ надпочечников);
- одностороннее увеличение овариально-периферического градиента концентрации тестостерона выше 70,0 нмоль/л при надпочечниково-периферическом градиенте ниже 12,0 нмоль/л и отсутствии патологических изменений на флебограммах надпочечников.

Л е ч е н и е. При обнаружении вирилизующей опухоли яичника проводится оперативное лечение — удаление опухоли с максимальным сохранением здоровой овариальной ткани и обязательной биопсией второго яичника. Такая щадящая тактика сохранения здорового яичника является профилактикой эндокринных нарушений. Исключение составляют больные в постменопаузе, у которых производят удаление обоих яичников и надвлагалищную ампутацию матки. Обязательным является осмотр малого таза и сальника для исключения метастазов. В случае обнаружения отдаленных метастазов проводится химиотерапия.

После операции у больных, оперированных в детском возрасте, в периоде полового созревания или репродуктивном возрасте, наблюдается практически полное выздоровление: исчезновение гирсутизма, алопеции, увеличение молочных желез, восстановление тембра голоса, в большинстве случаев — появление регулярного менструального цикла. У большинства женщин в различные сроки после операции восстанавливается фертильность. Рецидивов заболевания или поздних метастазов обычно не наблюдается. После операции больным показано динамическое наблюдение, включающее контроль менструальной и овulatoryной функции, периодическое исследование уровня тестостерона, УЗИ органов малого таза.

8.8.2. Герминативно-клеточные опухоли яичников

Гормональную активность могут проявлять некоторые герминативно-клеточные опухоли: тератомы (*struma ovarii*, карциноидные опухоли, кортикотропинома), дисгерминомы, хориокарциномы, эмбриональные карциномы и карциноидные опухоли.

Struma ovarii — термин, применяемый в отношении доброкачественных кистозных (зрелых) тератом, более чем наполовину состоящих из ткани щитовидной железы. В зрелых тератомах включения тиреоидной ткани обнаруживаются в 5–20 % случаев, и только одна из четырех опухолей содержит достаточное количество ткани, чтобы ее можно было отнести к *struma ovarii*. Эктопическая щитовидная железа реагирует на воздействие тиреоидстимулирующих агентов так же, как и нормальная щитовидная железа, у 5 % женщин на фоне *struma ovarii* развивается тиреотоксикоз. Данная опухоль всегда односторонняя и обычно выявляется в репродуктивном возрасте. Злокачественная трансформация происходит крайне редко, однако примерно в 5 % случаев может развиваться фолликулярная или папиллярная карцинома. Клинически у больных наблюдаются типичные признаки тиреотоксикоза, однако отсутствуют зоб и проявления эндокринной офтальмопатии. При сканировании всего тела выявляется избыточное накопление радиоактивного йода в области малого таза. Лечение оперативное.

Карциноидные опухоли яичников бывают первичными или метастатическими. В карциноидных клетках имеются гранулы, содержащие различные нейропептиды (серотонин, гистамин, кинины), обуславливающие развитие у некоторых больных карциноидного синдрома (см. раздел 13.7).

«Чистая» дисгерминома редко сопровождается повышением гормональной активности, однако у 5 % пациенток с данной опухолью может наблюдаться преждевременное половое созревание вследствие избыточной продукции ХГ элементами синцитиотрофобласта.

Хориокарцинома, как правило, первично возникает в матке, а яичниковая локализация обычно связана с метастазированием. Гистологически она состоит из клеток синцитиотрофобласта и цитотрофобласта, подвергающихся обширным кровоизлияниям и некрозам. Избыточный синтез ХГ приводит к развитию выраженной стромальной лютеинизации и образованию в овариальной ткани текалютеиновых кист, вовлеченных в опухоль.

Гонадобластома — опухоль, состоящая из специализированных клеток полового тяжа (герминативных клеток) и из специализированной овари-

альной стромы. Обычно опухоль выявляется у молодых пациенток во втором десятилетии жизни. Клиническими проявлениями являются первичная аменорея, вирилизация, аномалии развития наружных половых органов. Женский фенотип и смешанную форму дисгенезии гонад имеют 80 % пациенток. У остальных отмечаются мужской фенотип и проявления мужского псевдогермафродитизма: крипторхизм, гипоспадия, женское строение внутренних половых органов и нарушения развития наружных гениталий. Некоторые пациентки имеют тернероидный фенотип. Большинство гонадобластом возникает при синдроме дисгенезии гонад, из них в 60 % случаев — при синдроме двуполых гонад (истинном гермафродитизме), в 22 % — при агенезии гонад на месте соединительнотканых тяжей (стрексов), в 18 % — при дисгенезии яичек (ложном мужском гермафродитизме).

Вирилизация — частое проявление гонадобластом, поскольку эти опухоли способны синтезировать тестостерон наряду с прогестероном и эстрадиолом. Гистологически опухоли содержат герминативные клетки, перемежающиеся с пролиферирующей гонадной стромой, напоминающей клетки гранулезы или незрелые семявыносящие трубочки с клетками Сертоли. Клетки Лейдига (лютеинизированные) часто обнаруживаются в строме и могут быть источником продукции гормонов. В большинстве гонадобластом имеются кальцинаты. Около 60 % гонадобластом происходит из герминативно-клеточных опухолей, среди которых самой распространенной является дисгерминома. В связи с высоким риском малигнизации гонадные тяжи подлежат обязательному удалению до наступления полового созревания.

8.9. Нарушения половой дифференцировки

Гермафродитизм (интерсексуальность, амбисексуальность, нарушения половой дифференцировки) — гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся несоответствием фенотипических половых признаков генетическому и гонадному полу ребенка. Термин впервые встречается в произведениях Геродота (484—425 гг. до н.э.), его история связана с легендой о том, что у богов Гермеса и Афродиты родился ребенок с половыми признаками, присущими как мужчине, так и женщине; он и был назван Гермафродитом.

В научной литературе термин «интерсексуализм» (от лат. *inter* — между, *sexus* — пол) обозначает состояние, при котором индивидуума нельзя отнести к какому-либо полу. Термин «гермафродитизм» подчеркивает наличие у субъекта женских и мужских признаков пола, т.е. он несколько уже термина «интерсексуализм». В последнее время в связи с достижениями в области эмбриологии, генетики, эндокринологии, биохимии стало возможным объяснить этиологию и патогенез отдельных форм нарушения полового развития, что позволяет, по мнению некоторых авторов, исключить из употребления обобщающий термин «гермафродитизм», который все чаще становится нарицательным.

Понятие «пол» складывается из суммы нескольких компонентов, и подчас сложно решить, какие из них следует считать ведущими при выяснении вопроса о половой принадлежности.

Половое формирование проходит несколько этапов: этап генетического пола, который начинается в момент слияния яйцеклетки и спермато-

зоида. При этом в зависимости от того, какую хромосому: X или Y — несет сперматозоид, формируется женский или мужской генетический пол.

Этап дифференцировки гонад определяет гонадный пол и затем потенциальное направление репродуктивной функции индивидуума.

Этап формирования гормонального пола определяется преобладанием тех или иных половых гормонов. В мужском организме количественно преобладают андрогены, в женском — эстрогены.

Этап формирования соматического пола заключается в развитии половых органов и вторичных половых признаков, характерных для данного биологического пола. Формирование внутренних и наружных гениталий подчиняется закону Виснера (1935). Любой плод имеет автономную тенденцию к феминизации, если этому не противостоят мужские половые гормоны. Таким образом, у плода генетически мужского пола формирование полового аппарата — процесс активный, при этом преодолевается автономная тенденция к феминизации. Эмбриональное яичко способно выделять две субстанции, определяющие развитие мужских гениталий. Вещество белковой природы, так называемый антимюллеров фактор, способно вызывать атрофию парамезонефральных протоков. Действие этого фактора является местным на стороне выработки. Без антимюллерова фактора, независимо от генетического пола эмбриона, из парамезонефральных протоков формируются матка, маточные трубы и верхняя часть влагалища. Другой фактор — тестостерон. Его присутствие обеспечивает персистенцию вольфовых протоков и формирование полноценных мужских внутренних половых органов.

И, наконец, этап определения гражданского пола, т.е. период рождения, когда на основании внешних признаков новорожденному присваивают тот или иной пол, определяющий его половое воспитание.

Наиболее актуальной проблемой интерсексуализма является адаптация больных в обществе. Тяжелое положение больных с нарушением полового развития усугубляется еще и тем, что в отношении таких лиц до сих пор допускается большое количество лечебно-диагностических ошибок, вплоть до «терапевтического бездействия». Вследствие этого внешний вид человека (зачастую на протяжении всей жизни) не соответствует выбранному полу. Семья, где появился ребенок с аномалией органов репродуктивной системы, начинает испытывать психологическое «давление», связанное с повышенным интересом окружающих. Трудности, связанные с отклонением половых признаков от общепринятых норм и представлений, способствуют созданию в семье ребенка и окружающей среде условий «неравного развития» — основной причины формирования патологической личности.

Причины гермафродитизма могут быть разделены на две основные группы. Первая группа заболеваний связана с нарушением гонадной дифференцировки (формирование яичек или яичников) и обусловлена главным образом количественным или структурным дефектом половых хромосом. Вторая группа заболеваний включает генитальные аномалии при нормально дифференцированных гонадах, соответствующих генетическому полу ребенка. Вирилизация наружных гениталий у ребенка женского генетического и гонадного пола (ложный женский гермафродитизм) и недостаточная маскулинизация гениталий у ребенка мужского генетического и гонадного пола (ложный мужской гермафродитизм) обусловлены аутосомными генетическими дефектами, приводящими к нарушению биосинтеза гормонов или их рецепторного связывания.

Классификация нарушений половой дифференцировки

1. Аномалии гонадной дифференцировки

- Дефект формирования яичников
 - чистая агенезия гонад, 46XX
 - синдром Шерешевского—Тернера (овариальная дисгенезия), 45XO или мозаичные варианты
- Дефект формирования яичек
 - «чистая» агенезия гонад, 46XX
 - смешанная дисгенезия яичек
 - синдром рудиментарных яичек
 - агенезия или гипоплазия клеток Лейдига
 - XX-мужчины
- Бисексуальные гонады (истинный гермафродитизм)

2. Аномалии генитальной дифференцировки

- Ложный женский гермафродитизм (вирилизация гениталий у женщин с кариотипом 46XX)
 - врожденная дисфункция коры надпочечников
 - дефицит ароматазы
 - внутриутробная вирилизация под влиянием гиперандрогении матери
- Ложный мужской гермафродитизм (неполная маскулинизация у мужчин 46XY)
 - врожденные нарушения биосинтеза тестостерона
 - синдром резистентности к андрогенам:
 - дефицит 5 α -редуктазы
 - дефицит рецепторов к андрогенам
 - фетальный дефицит к ЛГ

8.9.1. Аномалии дифференцировки гонад

В основе развития аномалий гонадной дифференцировки лежат количественные или качественные аномалии половых хромосом, приводящие к нарушению формирования первичной половой закладки в полноценный тестикул или яичник. Этот процесс осуществляется на 6—10-й неделе внутриутробного развития и требует полноценного набора половых хромосом (XX у девочек и XY у мальчиков). **П а т о г е н е з.** Наиболее изучена роль Y-хромосомы в процессе формирования яичка.

Ген SRY (англ. sex-determining region of the Y-chromosome — локус Y-хромосомы, определяющий пол), запускающий этот процесс, расположен на коротком плече Y-хромосомы. Отсутствие этого гена или его мутация приводит к агенезии или дисгенезии тестикулярной ткани, неполноценному формированию основных секреторных элементов яичка: клеток Лейдига и Сертоли. Эти клетки обладают высокой активностью в период внутриутробного развития плода, продуцируя тестостерон (Т), вызывающий маскулинизацию наружных гениталий, и антимюллеров фактор (АМФ), вызывающий регресс мюллеровых протоков — предшественников женских гениталий. Недостаток секреции тестостерона и АМФ приводит к нарушению маскулинизации наружных гениталий (их бисексуальному строению) и сохранению внутренних женских половых органов (матки, влагалища, маточных труб).

В процессе дифференцировки гонад участвуют также гены, расположенные на аутосомах. Их роль в процессе регуляции гонадной дифференцировки пока не выяснена, однако наличие случаев гермафродитизма с дисгенезией гонад при наличии неизмененного гена SRY и аутосомном типе наследования подтверждает участие аутосомных генов в дифференцировке гонад.

«Чистая» агенезия гонад (кариотип XX). Характеризуется женским строением наружных и внутренних половых органов. Гонады представлены в виде соединительнотканых тяжей (стреков). Предполагаемой причиной заболевания является мутация аутосомного или X-сцепленного гена, необходимого для нормальной дифференцировки и функционирования яичника. В пубертатном периоде не развиваются молочные железы, имеется первичная аменорея. Гормональные показатели характерны для первичных, гонадных форм гипогонадизма: высокое содержание ЛГ, ФСГ, низкий уровень эстрадиола. Заболевание часто сочетается с неврологическими нарушениями: глухонемой, церебральной атаксией. Выбор женского пола не вызывает сомнений. В пубертатном периоде проводится терапия эстроген-гестагенными препаратами. Описаны семейные случаи заболевания.

«Чистая» агенезия гонад (кариотип XY). Характеризуется женским строением наружных и внутренних гениталий, наличием гонад в виде стрекров (фиброзных тяжей), половым инфантилизмом в пубертатном возрасте. Иногда отмечается слабая вирилизация наружных гениталий в виде гипертрофированного клитора. Причина заболевания связана с делецией короткого плеча Y-хромосомы, содержащего ген SRY. Предполагаются также аутосомные мутации, нарушающие процесс половой дифференцировки. Заболевание часто сочетается с неврологическими и почечными врожденными аномалиями. Имеется высокий риск развития гонадобластомы в пубертатном возрасте. Хирургическое удаление стрекровых гонад обязательно. В пубертатном периоде проводится терапия женскими половыми гормонами.

Синдром Шерешевского—Тернера (дисгенезия гонад). В большинстве случаев характеризуется моносомией по X-хромосоме (45XO), реже — делецией короткого плеча X-хромосомы или его структурной аномалией. При синдроме Шерешевского—Тернера встречаются и другие варианты кариотипа: 45XO, 45XO/46XX, 46XX/делеция короткого плеча X-хромосомы, 46XX/изохромосома, кольцевая X-хромосома, 45XO/46XY. Аномалии X-хромосомы приводят к нарушению экспрессии генов, контролирующих дифференцировку и функцию яичников, в результате чего развивается двусторонний гонадный дисгенез — формирование стрекровых гонад (фиброзные тяжи) на месте расположения яичников. Кроме того, страдают гены, контролирующие процессы роста и дифференцировки соматических клеток, что приводит к снижению конечного роста и развитию множества соматических аномалий.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. Заболевание является одной из самых частых причин гипогонадизма у девочек. В период новорожденности характерны снижение роста и массы тела при нормальных сроках гестации, лимфатический отек голеней и стоп (рис. 8.17). Заболевание, обусловленное моносомией по X-хромосоме и кольцевой X-хромосомой, характеризуется выраженными внешними стигмами дизэмбриогенеза: укороченной шеей, крыловидными складками шеи, эпикантусом, «готическим небом», укорочением пястных костей и др. (рис. 8.18). Возможны пороки сердечно-сосудистой системы (коарктация аорты), почечные аномалии (нефроптоз, ротация почек). Отчетливая задержка роста у детей с синдромом Шерешевского—

го—Тернера отмечается к 6—7 годам, прогрессируя в дальнейшем из-за отсутствия пубертатного ростового скачка, и конечный рост больных обычно достигает 140—150 см. Дифференцировка костного скелета незначительно отстает от хронологического возраста ребенка. Секреция гормона роста не нарушена, однако в пубертатном периоде при отсутствии половых гормонов ответная реакция гормона роста на фармакологические стимулы может быть снижена. В период пубертата у 92 % больных вторичные половые признаки полностью отсутствуют, наблюдается первичная аменорея. Вторичное оволосение развивается к 12—13 годам за счет эффектов надпочечниковых андрогенов. В редких случаях возникают спонтанный пубертат и менструальная функция, которая достаточно быстро истощается.

Д и а г н о с т и к а. Диагностика заболевания основана на проведении кариотипирования и выявлении моносомии по X-хромосоме или мозаичных вариантов синдрома. Учитывая высокую частоту синдрома Шерешевского—Тернера, кариотипированию подлежат все девочки, имеющие выраженную задержку роста и отсутствие вторичных половых признаков к началу пубертатного периода. Дифференциальная диагностика проводится с синдромом Нунан, имеющим все диагностические признаки синдрома Шерешевского—Тернера при сохраненной половой функции. Кариотип при синдроме Нунан не изменен (46XX). Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования, в семье есть родственники с аналогичным фенотипом.

Л е ч е н и е. При лечении больных с синдромом Шерешевского—Тернера решают две основные задачи: коррекцию низкорослости и гипогонадизма. В настоящее время нет единой методики коррекции роста при данном заболевании. Возможно применение препаратов анаболических стероидов (оксандролон 0,05—0,1 мг/кг в сутки, ретаболил 1,0 мг в месяц). Все более широкое распространение находит применение рекомбинантных препаратов гормона роста в дозе от 0,5 до 1,8 ЕД/кг в неделю. Возможно сочетанное применение гормона роста и анаболических стероидов или эстрогенов. Заместительная терапия половыми гормонами начинается с 12—13-летнего возраста. После достижения клинического эффекта (развитие молочных желез, эстрогенизация гениталий) назначается циклическая терапия теми же препаратами, которые используются для заместительной гормональной терапии.

Смешанная дисгенезия яичек (асимметричная дисгенезия гонад). Характеризуется асимметричным формированием гонад, при котором имеется стрек с одной стороны и тестикул с противоположной стороны. У большинства больных выявляют хромосомные аномалии в виде мозаицизма 45XO/46XY. При кариотипе 46XY возможны структурные аномалии Y-хромосомы, захватывающие область гена SRY.



Рис. 8.17. Низкорослость у девочки 14 лет с синдромом Шерешевского—Тернера.

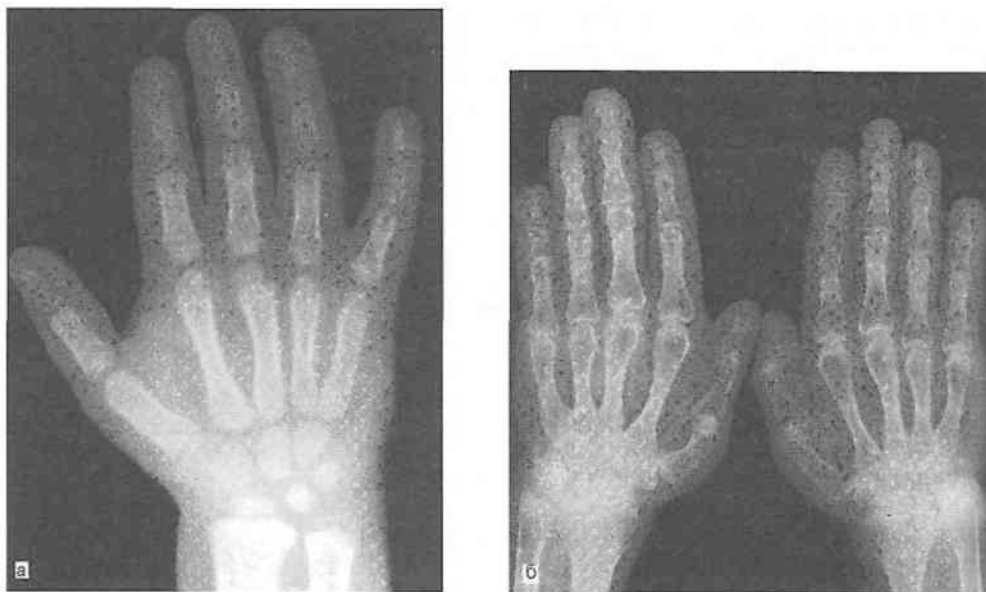


Рис. 8.18. Рентгенограмма кистей при синдроме Шерешевского—Тернера. Характерное укорочение пястных костей.

а — до закрытия зон роста; б — после закрытия зон роста.

Наружные гениталии при рождении бисексуальны (расщеплена мошонка, имеется уrogenитальный синус). Кавернозные тела полового члена достаточно хорошо сформированы. Все пациенты имеют женские внутренние гениталии: матку, маточные (фаллопиевы) трубы, формирующиеся в большей степени со стороны стрека. В фенотипе могут отмечаться стигмы дизэмбриогенеза, характерные для синдрома Шерешевского—Тернера. В период пубертата возможно удовлетворительное формирование вторичных мужских половых признаков вследствие сохраненной андрогенпродуцирующей функции яичка. Уровень тестостерона в ответ на введение ХГ близок к нормальному. Возможна адаптация в мужском поле после соответствующей хирургической коррекции наружных гениталий (создание пенильной уретры) и обязательного удаления стрека в связи с опасностью развития гонадобластомы.

У большинства больных выявляются хромосомные аномалии в виде мозаицизма 45XO/46XY. При кариотипе 46XY возможны структурные аномалии Y-хромосомы, захватывающие область SRY.

Билатеральная дисгенезия яичек (дисгенетичный ложный мужской гермафродитизм, синдром рудиментарных яичек) характеризуется двусторонней дисгенезией яичек с недостаточной функцией клеток Лейдига и Сертоли, слабой маскулинизацией наружных гениталий и женскими половыми органами (рис. 8.19). Кариотип XY, структурные аномалии Y-хромосомы часто сочетаются с врожденными аномалиями почек, опухолью Вильмса. В пубертатном возрасте проявляются клинические и гормональные признаки гермафродитизма. Существует высокий риск развития гонадобластомы. Отсутствие функциональной способности яичек вырабатывать тестостерон диктует выбор женского пола, с проведением феминизирующей коррекции наруж-

ных гениталий, обязательным удалением дисгенетичных гонад. В пубертатном возрасте проводят заместительную терапию женскими половыми гормонами.

Истинный гермафродитизм (синдром двуполых гонад) — крайне редкая патология, при которой у индивидуума имеются элементы и овариальной и тестикулярной ткани. По-видимому, интерстициальная ткань первичных гонад под влиянием определяющих пол генеративных элементов дифференцируется частично в текальные, а частично в лейдиговы клетки с соответствующими особенностями биосинтеза половых стероидов.

Диагностировать эту форму гермафродитизма возможно лишь на основании морфологического исследования гонад. При истинном гермафродитизме женские и мужские генеративные морфологические структуры могут находиться в одной гонаде смешанно (*ovotestis mixta*) или отдельно (*ovotestis bipolaris*) и в двух обособленных гонадах (рис. 8.20).

Причины данного состояния в настоящее время не совсем ясны. Оба слоя половой закладки дифференцируются в овариальном и тестикулярном направлении одновременно. Предполагают, что патология обусловлена мозаицизмом разного рода ($46XX/46XY$, $46XX/47XXY$), но чаще кариотип соответствует нормальному женскому $46XX$ или реже мужскому полу $46XY$. В настоящее время больше склонны думать о возможности транслокации участка Y-хромосомы на X-хромосому. Предполагаемой причиной мозаицизма $46XX/46XY$ считают и двойное оплодотворение одной и той же яйцеклетки (химеризм) с последующим образованием двуполых гонад.

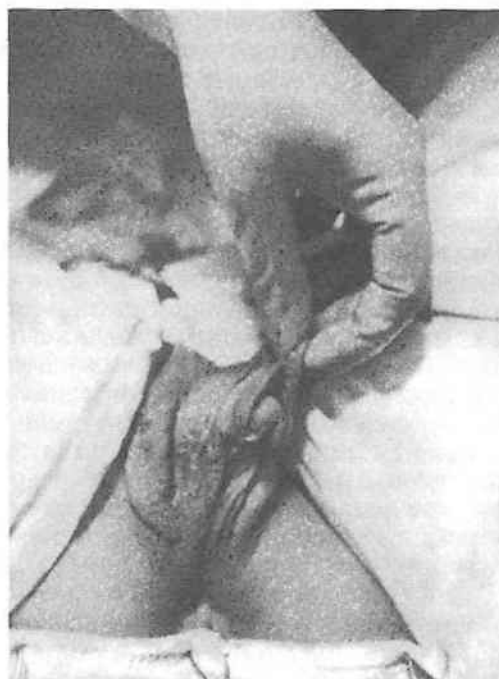


Рис. 8.19. Синдром дисгенезии яичек.

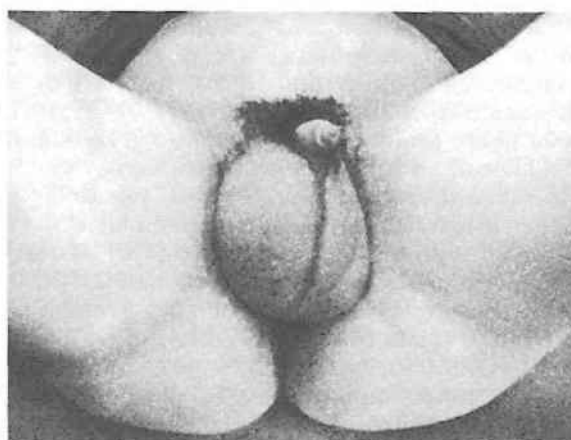


Рис. 8.20. Истинный гермафродитизм.

Справа — testis, слева — ovotestis.

Наружные гениталии больных имеют бисексуальное строение, однако крайне редко могут встречаться пациенты, имеющие нормальное женское или мужское строение наружных половых органов. Практически во всех случаях истинного гермафродитизма внутренние гениталии сохраняют женский тип (наличие матки, маточных труб, влагалища). В пубертатном возрасте возможны признаки маскулинизации (увеличение клитора, мужской тип оволосения, грубый голос) или феминизации (увеличение молочных желез, начало менструаций) в зависимости от степени функциональной активности гонад.

Выбор пола ребенка зависит от степени маскулинизации наружных гениталий и функциональной активности яичка и яичника. Ткань *ovotestis* подлежит обязательному удалению вследствие опасности озлокачествления. В случае выбора женского пола следует удалить ткань яичка и произвести феминизирующую пластику наружных гениталий. Выбор мужского пола следует рекомендовать лишь при полной уверенности в наличии полноценной тестикулярной ткани, исключая *ovotestis*. Гормональная терапия проводится в пубертатном возрасте в соответствии с выбранным полом в тех случаях, когда гонады удалены полностью. Оставшаяся ткань яичника или яичка обычно полностью обеспечивает организм половыми гормонами.

8.9.2. Аномалии дифференцировки гениталий

Ложный женский гермафродитизм. Для всех вариантов ложного женского гермафродитизма характерно наличие женского кариотипа 46XX, гонад женского пола (яичники), женского строения внутренних гениталий и смешанного строения наружных половых органов.

Гермафродитное строение наружных гениталий у подобных больных обусловлено наличием у них в период внутриутробной жизни избыточного количества андрогенов. Следует отметить, что у подавляющего большинства больных ложным женским гермафродитизмом яичники сформированы правильно и способны в течение всей жизни нормально функционировать.

Самой частой причиной ложного женского гермафродитизма является врожденная дисфункция коры надпочечников. С наибольшей частотой встречается дефицит 21-гидроксилазы и 11 β -гидроксилазы (встречается в 10–15 раз реже). Другие формы ферментативных дефектов стероидогенеза (дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы, 17 α -гидроксилазы, дефицит StAR-протеина) встречаются крайне редко и не сопровождаются вирилизацией наружных гениталий (см. раздел 7.13).

Другие состояния, сопровождающиеся ложным женским гермафродитизмом, встречаются значительно реже.

Дефицит ароматазы. Ароматаза — фермент, катализирующий превращение 19-стероидов в эстрогены в различных тканях: яичниках, яичках, плаценте, мозговой и жировой тканях. Ген, кодирующий данный фермент (CYP19), расположен на коротком плече хромосомы 15. Мутация этого гена ведет к нарушению синтеза эстрогенов в плаценте, в результате чего наружные половые органы плода женского пола вирилизуются, а у матери в период беременности отмечаются симптомы андрогенизации. В период пубертата у девочек прогрессируют симптомы андрогенизации, формируется поликистоз яичников. Характерны высокорослость и позднее закрытие зон роста, так как эстрогены играют ключевую роль в созревании костной ткани.

Внутриутробная вирилизация наружных гениталий у плода женского пола может наблюдаться в результате гиперсекреции андрогенов у матери (андрогенсекретирующие опухоли яичников, надпочечников). В период беременности у женщин возможно развитие ХГ-зависимой лютеомы, которая способна секретировать андрогены, вызывая явления вирилизации у матери и плода. В постнатальном периоде нарушений гормоногенеза не выявляется.

Ложный мужской гермафродитизм. Аномалии формирования наружных гениталий у пациентов с хромосомным набором 46XY, полноценными яичками, содержащими функционально активные клетки Лейдига, и мужским строением внутренних половых органов носят название ложного мужского гермафродитизма.

Этиология. Причины, вызывающие ложный мужской гермафродитизм, можно разделить на две основные группы. *Первая группа* обусловлена врожденными ферментативными дефектами биосинтеза тестостерона. Недостаток тестостерона в период внутриутробного развития ведет к недостаточной маскулинизации наружных гениталий, а при полном блоке — к их женскому строению. При параллельном нарушении синтеза кортизола ведущим симптомом является выраженная надпочечниковая недостаточность. Полный ферментативный блок 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы ведет к тяжелым проявлениям надпочечниковой недостаточности с первых дней жизни ребенка. Дефицит 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы (P450c17) нарушает синтез кортизола и андрогенов, сохраняя синтез минералокортикоидов, что приводит к развитию артериальной гипертензии и гипокалиемии. Фермент 17 β -гидроксистероиддегидрогеназа действует только в гонадах, превращая андростендион в тестостерон. Его дефицит сопровождается глюкокортикоидными и минералокортикоидными нарушениями. Дети с этим ферментативным дефектом при рождении имеют практически женский тип строения наружных гениталий, однако в пубертатном возрасте развивается выраженная андрогенизация, приводящая иногда к необходимости смены пола больного. Параллельно развивается гинекомастия. При гормональном исследовании выявляется высокий уровень андростендиона и эстрогена при сниженном или нормальном содержании тестостерона. Тестостерон является продуктом периферического превращения андростендиона, и его возросшая концентрация в пубертатном возрасте обеспечивает хорошую андрогенизацию. В настоящее время доказано, что фермент 17 β -гидроксистероиддегидрогеназа существует в двух формах: в первой — экспрессирующейся в гонадах, и второй, экспрессирующейся во многих тканях. Выделено два отдельных гена, кодирующих две формы фермента. Дефект гена 17-HSD-1 приводит к дефициту первой (гонадной) формы фермента и выраженной внутриутробной недостаточности тестостерона, приводящей к развитию гермафродитизма при рождении. В пубертате гормональная активность тестикул возрастает, приводя к значительному повышению уровня андростендиона. Неизменная периферическая активность 17-HSD-2 трансформирует андростендион в тестостерон.

Вторая группа заболеваний, приводящих к ложному мужскому гермафродитизму, связана с нарушением клеточного действия андрогенов. Реализация действия андрогенов на уровне клетки проходит две основные ступени: превращение тестостерона в его активный метаболит дигидротестостерон под воздействием фермента 5 α -редуктазы и связывание тестостерона и дигидротестостерона со специфическими андрогеновыми рецепторами. Активизированный рецептор, проникая в клеточное ядро, реализует андрогензависимые клеточные эффекты. Дефект 5 α -редуктазы и рецептора к андрогенам приводит к развитию андрогенрезистентного синдрома.

Дефект 5 α -редуктазы. Заболевание имеет аутосомно-рецессивный характер наследования и выражается в нарушении продукции дигидротестостерона — активного метаболита, обеспечивающего у плода формирование наружных гениталий по мужскому типу. При рождении наружные гениталии напоминают женские, внутренние половые органы имеют мужское строение: развиты тестикулы, семявыносящие протоки, семенные пузырьки, придаток семенника. Урогенитальный синус содержит короткий, слепо заканчивающийся вагинальный отросток. Большинство детей при рождении регистрируются как девочки. В пубертатном возрасте увеличивается концентрация тестостерона, обеспечивающая выраженную маскулинизацию наружных гениталий и развитие мужских вторичных половых признаков, происходит опускание яичек в мошонку. Многие пациенты меняют свой пол на мужской и адаптируются в нем без дополнительной гормональной терапии. Гормональной характеристикой заболевания является резкое снижение уровня дигидротестостерона при нормальном уровне тестостерона на фоне стимуляции хорионическим гонадотропином. Возможно также проведение исследования дигидротестостерона *in vitro* в культуре фибробластов кожи гениталий.

Синдром нечувствительности к андрогенам (синдром тестикулярной феминизации). Впервые был подробно описан Д. Моррисом (1953) у фенотипической женщины с яичками и кариотипом 46XY при полном отсутствии признаков вирилизации. Им же и был предложен этот термин. Позже появились сообщения о вариантах этого синдрома, в которых отмечались различной выраженности проявления вирилизации. Возможно существование двух форм синдрома — полной (синдром Морриса), при которой наружные гениталии имеют нормальное женское строение, и неполной, при которой наружные гениталии имеют различную степень маскулинизации. Производные мюллеровых протоков (матка, маточные трубы) отсутствуют, вагинальный отросток укорочен и слепо заканчивается. Производные вольфовых протоков (семявыносящий проток, семенные пузырьки и придаток яичка) гипоплазированы. При обеих формах яички обладают способностью в достаточной мере синтезировать тестостерон, который на уровне клетки метаболизируется в дигидротестостерон. Однако качественный или количественный дефект андрогеновых рецепторов приводит к отсутствию или недостаточности ответа на андрогеновый стимул. Заболевание имеет X-сцепленный характер наследования и обусловлено многочисленными мутациями гена рецептора к андрогенам. Исследования в области молекулярной биологии в настоящее время позволили выявить и охарактеризовать более 200 различных мутаций гена рецептора к андрогенам, приводящих к развитию той или иной клинической картины заболевания.

При полной форме заболевания в пубертатном возрасте формируется нормальный женский фенотип, хорошо сформированы молочные железы, однако половое оволосение отсутствует. Выбор женского пола в данном случае не вызывает сомнений. Диагноз в допубертатном возрасте ставится лишь случайно при операции по поводу «паховой грыжи», при которой в области паховых каналов обнаруживаются яички. В пубертатном возрасте пациентки обследуются по поводу «первичной аменореи», при этом обнаруживаются аплазия матки и слепой вагинальный отросток. В гормональном статусе характерным является высокое содержание тестостерона, лютеинизирующего гормона. Уровень эстрадиола повышен по сравнению с нормой для мужчин, но ниже, чем у женщин в фолликулярной фазе цикла. Повышенный уровень эстрадиола является следствием периферического превращения тестостерона и достаточен для реализации женского фенотипа.

Однако в пубертатном возрасте яички подлежат оперативному удалению из-за высокого риска малигнизации. В этот период производится операция по созданию полноценного влагалища — кольпопоз, назначается заместительная терапия женскими половыми гормонами.

Неполные формы синдрома андрогеновой нечувствительности чрезвычайно гетерогенны. Строение наружных гениталий может быть практически женским с небольшой гипертрофией клитора и суженным входом во влагалище, в некоторых случаях строение наружных гениталий близко к нормальному мужскому. В пубертатном возрасте характерны гинекомастия, недостаточное развитие полового оволосения. В гормональном статусе отмечается повышение уровня ЛГ и ФСГ. Во всех случаях за исключением синдрома Рейфенштейна предпочтительнее выбор женского пола с последующей пластикой наружных гениталий и влагалища, удалением гонад и заместительной терапией женскими половыми гормонами с пубертатного возраста.

8.9.3. Дифференциальная диагностика различных форм гермафродитизма. Выбор половой принадлежности

Рождение ребенка с бисексуальным строением наружных гениталий является ситуацией, требующей быстрой врачебной реакции в определении формы гермафродитизма и выборе половой принадлежности. Прежде всего необходимо исключить врожденную дисфункцию коры надпочечников, так как это заболевание требует немедленной терапии глюко-, а в ряде случаев и минералокортикоидными препаратами. Первым шагом в диагностике являются тщательный осмотр наружных гениталий и пальпация гонад. Отсутствие гонад при наружной пальпации позволяет предположить наличие ложного женского гермафродитизма, в то время как пальпируемые гонады следует рассматривать как яички (дисгенетичные или нормальные) и предполагать в этом случае наличие ложного мужского гермафродитизма. Следует проводить также немедленное кариотипирование, позволяющее выделить все случаи ложного женского гермафродитизма, основной причиной которого является врожденная дисфункция коры надпочечников. Окончательный диагноз дефицита 21-гидроксилазы подтверждается при проведении гормонального исследования и обнаружении значительного повышения уровня 17-гидроксипрогестерона. На этом основан постнатальный скрининг дефицита 21-гидроксилазы, осуществляемый во многих странах. Современная пренатальная диагностика основана на ДНК-анализе с определением возможных аномалий в структуре гена CYP21B. Анализ осуществляется в I триместре беременности при биопсии ворсин хориона. Параллельно определяется генетический пол будущего ребенка. При выявлении выраженных структурных изменений CYP21B при кариотипе 46XX назначается пренатальная терапия дексаметазоном в дозе 20 мкг/кг массы тела в день в 2—3 приема. Подобная терапия позволяет избежать вирилизации гениталий плода женского пола.

В тех случаях, когда гонады пальпируются и определен кариотип 46XY, предполагается наличие ложного мужского гермафродитизма или тестикулярной дисгенезии. Следующей ступенью диагностики является исследование внутренних половых органов с помощью ультразвукового сканирования. Наличие производных мюллеровых протоков: матки, маточных труб, верхней трети влагалища — характерно для тестикулярного дисгенеза. Отсутствие мюллеровых производных при наличии слепо заканчивающегося

влагалищного отростка характерно для *синдрома резистентности к андрогенам* и дефектов биосинтеза и клеточного метаболизма тестостерона (дефицит 5 α -редуктазы). Дифференциальная диагностика этих форм ложного мужского гермафродитизма чрезвычайно сложна и может проводиться только в специализированных, оснащенных современной аппаратурой центрах. Парциальные ферментативные дефекты биосинтеза тестостерона встречаются чрезвычайно редко. Диагностика их основана на определении уровня тестостерона и его предшественников в цепи биосинтеза, многократно превышающих норму, в результате того или иного ферментативного блока. Наиболее информативен тест со стимуляцией хорионическим гонадотропином (ХГ) и АКТГ. При парциальном блоке 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы определяется значительный подъем Δ 5-стероидов (17-гидроксипрогестерон, ДГЭА) при сниженном уровне Δ 4-стероидов (андростендион, тестостерон). При дефиците 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы снижена концентрация как андрогенов, так и кортизола, однако повышено содержание стероидов с минералокортикоидной активностью. При дефиците 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы, реализующей свое действие только в гонадах, выявляется низкий уровень тестостерона при повышении уровня его непосредственного предшественника — андростендиона. Дефицит 5 α -редуктазы как причина ложного мужского гермафродитизма встречается значительно чаще, чем дефекты биосинтеза тестостерона. Ранняя диагностика *дефицита 5 α -редуктазы* чрезвычайно важна, так как эти больные очень хорошо адаптируются в мужском поле, не требуя дополнительной гормональной коррекции. Диагноз основывается на обнаружении повышения показателей соотношения тестостерон/дигидротестостерон в ответ на стимуляцию хорионическим гонадотропином. Синдром тестикулярной феминизации — наиболее частая причина ложного мужского гермафродитизма. Заболевание часто поражает членов одной семьи, поэтому семейный анамнез принципиально важен для диагностики этой формы заболевания. Полные формы *тестикулярной феминизации* обычно диагностируются лишь в пубертатном возрасте. Основой диагностики служит определение кариотипа 46XY у «пациентки» с первичной аменореей и отсутствием полового оволощения. Неполные формы тестикулярной феминизации клинически невозможно дифференцировать от других форм ложного мужского гермафродитизма. Основным методом диагностики синдрома тестикулярной феминизации (полной и неполной форм) является определение связывания андрогенов в культуре ткани фибробластов кожи гениталий. Этот метод выявляет как качественный, так и количественный дефект андрогеновых рецепторов. Современная диагностика *тестикулярной феминизации* основана на выявлении дефекта в структуре гена, кодирующего рецептор к андрогенам с использованием методов молекулярно-генетического анализа. Ответить на вопрос о степени чувствительности к андрогенам помогает короткая проба с введением пролонгированных препаратов тестостерона — сустанона в дозе 100 мг внутримышечно 4 раза с 15-дневным интервалом. При хорошей чувствительности к андрогенам в период лечения значительно увеличиваются размеры полового члена, отмечаются эрекции. Хороший эффект дает введение тестостерона при дефиците 17 β -гидроксилазы, 5 α -редуктазы, синдроме Рейфенштейна. В этих случаях можно ожидать удовлетворительной адаптации в мужском поле.

В основе выбора пола ребенка лежит не только патогенез заболевания, который может реализоваться широким диапазоном клинических проявлений, но и возможность гормональной, физиологической, психической адаптации пациента в выбранном поле. Во всех случаях ложного женского

гермафродитизма следует выбирать женский пол воспитания. Своевременная хирургическая коррекция наружных гениталий и патогенетическая терапия глюкокортикоидными препаратами при дефиците 21-гидроксилазы создадут все условия для гармоничной адаптации в женском поле. Терапия глюкокортикоидами назначается в первые дни после рождения девочки (при пренатальной диагностике — внутриутробно). Феминизирующая коррекция наружных гениталий проводится позже, но желательно до 2 лет жизни ребенка, до завершения процесса полового самосознания.

Значительно сложнее решается вопрос о выборе пола у больных с тестикулярным дисгенезом и ложным мужским гермафродитизмом. При смешанной тестикулярной дисгенезии обычно имеются одно функционально активное яичко и удовлетворительная маскулинизация наружных гениталий, позволяющие избрать мужской пол воспитания. В допубертатном возрасте проводятся хирургическое удаление второй рудиментарной гонады и мюллеровых производных, маскулинизирующая пластика наружных гениталий (создание пенильной уретры). В пубертатном возрасте гормональная активность сохраненного тестикула обычно достаточна для полового созревания. В некоторых случаях возможно введение пролонгированных препаратов тестостерона. При двустороннем тестикулярном дисгенезе (синдром рудиментарных яичек) следует избрать женский пол воспитания. Рудиментарные яички подлежат удалению, производится феминизирующая пластика наружных гениталий. С пубертатного возраста проводится заместительная терапия женскими половыми гормонами, обеспечивающая развитие женских половых признаков. Наличие матки и влагалища обеспечивает регулярные менструальноподобные реакции. Социальная и сексуальная адаптация в женском поле вполне удовлетворительна.

Дифференциальный диагноз различных форм ложного мужского гермафродитизма чрезвычайно сложен, поэтому выбор половой принадлежности решается в основном в пользу женского пола, априори подразумевая, что большинство случаев ложного мужского гермафродитизма обусловлено нечувствительностью к андрогенам и плохой адаптацией в мужском поле. Лишь в некоторых случаях, при достаточно удовлетворительном развитии кавернозных тел полового члена, ребенок воспитывается в мужском поле. Выбор женского пола требует феминизирующей коррекции наружных гениталий и обязательного удаления гонад в максимально раннем возрасте. При полной форме тестикулярной феминизации коррекции наружных гениталий не требуется, но яички следует удалить, так как имеется высокая вероятность их малигнизации. С пубертатного возраста проводится заместительная терапия женскими половыми гормонами. Всем больным с ложным мужским гермафродитизмом, адаптированным в женском поле, показано оперативное удлинение влагалища (кольпопоз), которое целесообразно проводить в постпубертатном возрасте, после начала эстрогенотерапии.

Больных с истинным гермафродитизмом, особенно с кариотипом 46XX или химеризмом 46XX/XY, целесообразно адаптировать в женском поле. Ovotestis и тестикулярная часть гонады подлежат обязательному удалению. Наличие матки, влагалища и овариальной ткани позволяет пациентам хорошо адаптироваться в женском поле. В тех случаях, когда маскулинизация наружных гениталий удовлетворительна, возможен выбор мужского пола воспитания, однако удаление гонад — как ovotestis, так и яичек обязательно, так как имеется высокий риск малигнизации тестикулярной ткани.

Вопрос о выборе пола у больных с истинным гермафродитизмом

9.1. Анатомия и физиология мужских половых желез

Мужские половые органы анатомически делят на наружные (мошонка, половой член) и внутренние — яички с их придатками, семявыносящие протоки, бульбоуретральные железы, предстательная железа и семенные пузырьки.

Яички — парные, овоидной формы органы длиной 3,6—5,5 см, шириной 2,1—3,2 см (рис. 9.1). Масса каждого яичка составляет около 20 г. Из-за расположения в мошонке яички имеют температуру на 2—2,5°C ниже температуры в брюшной полости, что является необходимым условием для нормального сперматогенеза. Яичко состоит из 250 пирамидальных долек, разделенных фиброзными перегородками. В каждой дольке яичка находятся извитые и прямые семенные канальцы, которые переходят в более крупные выносящие канальцы. Семенные канальцы выстилает эпителиально-сперматогенный слой с клетками Сертоли. Между канальцами имеется интерстициальная ткань с клетками Лейдига. Длина семенных канальцев у мужчины может достигать 70 см.

Яички одновременно выполняют двойную функцию: репродуктивную и эндокринную. Эндокринная функция заключается в продукции мужских половых гормонов (андрогенов), среди которых основным является тестостерон. Помимо андрогенов, в яичке образуется небольшое количество эстрогенов, главным образом эстрадиол. Местом синтеза тестостерона являются клетки Лейдига, расположенные поодиночке или группами.

Репродуктивная функция яичка заключается в образовании мужских половых клеток (сперматозоидов). Процесс сперматогенеза осуществляется в извитых семенных канальцах паренхимы яичка, которые составляют более 85 % объема яичка. Внутренняя поверхность мембран извитых канальцев выстлана двумя видами клеток — первичными половыми клетками (сперматогонии) и клетками Сертоли, которые обеспечивают сперматогенные клетки продуктами своей секреторной активности, секретируют ингибин (фактор, подавляющий продукцию ФСГ гипофизом), выделяют андрогенсвязывающий белок, способствующий переносу тестостерона и дигидротестостерона в половые клетки, где эти гормоны обеспечивают созревание сперматозоидов. В течение эмбрионального развития и до 12 лет происходит только митотическое деление сперматогоний, в результате которого появляются новые половые клетки. Начальные этапы сперматогенеза определяются в 12 лет, а полное его формирование происходит к 16 годам.

Деятельность яичек находится непосредственно под влиянием ЦНС, гипоталамуса и гипофиза. В последнее время появились сообщения также о местной паракринной регуляции функции яичек. Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГРГ), вырабатываемый гипоталамусом, оказывает прямое влияние на стимуляцию или торможение секреции гормонов гипофиза. Выработка ГРГ происходит преимущественно в области дугообразных ядер и стимули-

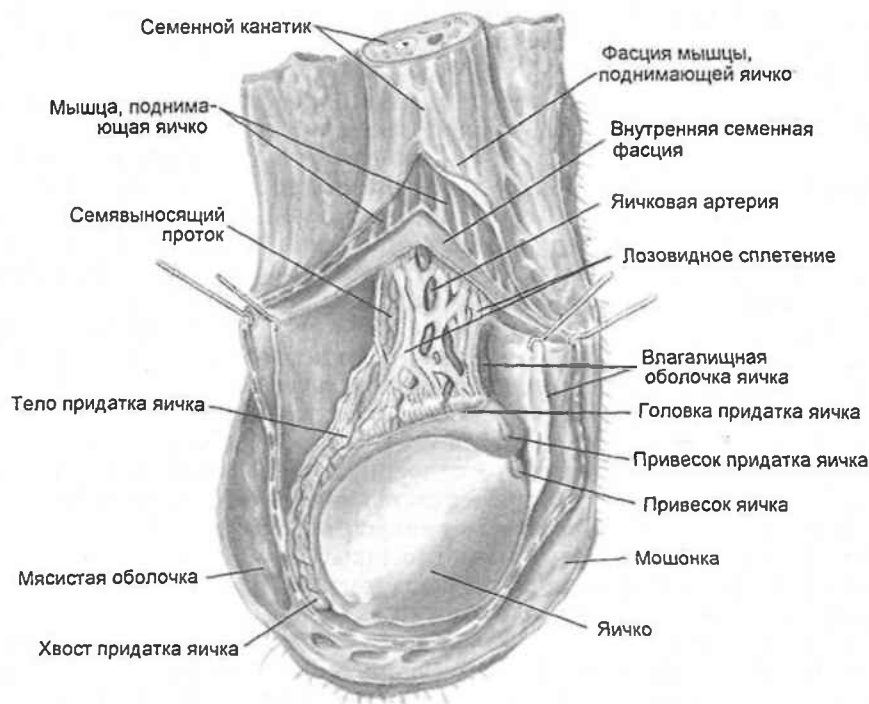


Рис. 9.1. Строение яичка.

руется дофамином. Серотонин, выделяемый эпифизом, тормозит продукцию ГРГ. У мужчин функционирует постоянный тонический центр секреции ГРГ в отличие от женщин, у которых его секреция осуществляется циклически. Такая половая дифференцировка гипоталамуса происходит во внутриутробном периоде под влиянием вырабатываемого эмбриональными яичками тестостерона.

Введение ГРГ стимулирует высвобождение как лютеинизирующего гормона (ЛГ), так и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), гонадотрофами гипофиза посредством кальцийзависимого механизма. Продукция ФСГ стимулируется введением ГРГ в 5 раз слабее, чем секреция ЛГ. Секреция ГРГ в портальную систему гипофиза происходит эпизодически. Частота секреторных импульсов составляет 2—4 в течение 6 ч. Кроме влияния на гипофиз, ГРГ и его агонисты оказывают прямое действие на яички и репродуктивный тракт.

Среди гормонов, секретируемых передней долей гипофиза, 3 гормона прямо влияют на функции яичек. ФСГ, который у мужчин также обозначается как сперматогенезстимулирующий гормон, активно влияет на сперматогенез, стимулирует эпителий канальцев яичка. ЛГ у мужчин инициирует развитие и созревание интерстициальных клеток и влияет на биосинтез андрогенов клетками Лейдига (интерстициальными клетками), поэтому также носит название гормона, стимулирующего интерстициальные клетки. Инициация и поддержание сперматогенеза контролируется отдельными механизмами. Для инициации сперматогенеза необходимы как тестостерон, так и ФСГ. Когда же нормальный герминативный эпителий подготов-

лен, продукция спермы у гипофизэктомированных животных может поддерживаться только тестостероном, если введение гормона начато сразу после гипофизэктомии.

Роль пролактина в мужском организме долгое время оставалась неизвестной. Исследования последних лет показали, что пролактин имеет широкий спектр действия: от регуляции половой функции у мужчин до потенцирования действия ЛГ и ФСГ. Под влиянием пролактина усиливаются обменные процессы в яичке. Совместное введение ЛГ и пролактина значительно больше повышает содержание тестостерона в плазме крови, чем при введении только ЛГ. У человека отчетливо прослеживается зависимость между содержанием пролактина и числом активных сперматозоидов.

В регуляции функций яичка важное значение имеют обратные отрицательные связи. Тестостерон регулирует чувствительность гипофиза к ГРГ, при этом, несмотря на то что тестостерон в гипофизе может превращаться в дигидротестостерон, главным регулятором секреции гонадотропинов является сам тестостерон. Что касается ФСГ, то только большие дозы андрогенов способны ингибировать его секрецию, хотя физиологические концентрации тестостерона и дигидротестостерона таким свойством не обладают. В то же время эстрогены тормозят секрецию ФСГ даже более интенсивно, чем ЛГ. В настоящее время известно также, что клетки Сертоли продуцируют ингибин, который тормозит секрецию ФСГ.

Наиболее важным и физиологически активным тестикулярным андрогеном является тестостерон. В малых количествах яички секретируют дигидротестостерон, андростендион, 17-гидроксипрогестерон и прогестерон. Тестостерон оказывает биологическое действие практически на все ткани организма. Его основными эффектами являются:

- дифференцировка мезонефрального протока, наружных половых органов и гипоталамо-гипофизарной системы по мужскому типу;
- стимуляция развития наружных и внутренних половых органов;
- стимуляция роста волос на лице, лобке, в подмышечных впадинах, образование залысин;
- стимуляция линейного роста тела, задержка азота и стимуляция развития мускулатуры;
- индукция увеличения гортани и утолщения голосовых связок;
- стимуляция эритропоэза и андроидного распределения подкожной жировой клетчатки;
- активация сперматогенеза совместно с ФСГ;
- обеспечение формирования мужской психики и сексуальности.

Действие тестостерона на развитие мужской половой системы и вторичных половых признаков классифицируется как андрогенное, а на обмен веществ — как анаболическое.

9.2. Биосинтез, секреция, возрастные особенности и механизм действия тестикулярных гормонов

У человека биосинтез тестостерона в основном осуществляется по Δ^5 -пути, включающему прегненолон, 17-гидроксипрогестерон и андростендион (см. раздел 8.2). Яички взрослого мужчины продуцируют от 5 до 12 мг тестостерона в сутки, при этом в самих яичках содержится только около 0,02 мг гормона. Секреция тестостерона происходит не постоянно, а эпизодически, что является одной из причин значительных колебаний его уровня в

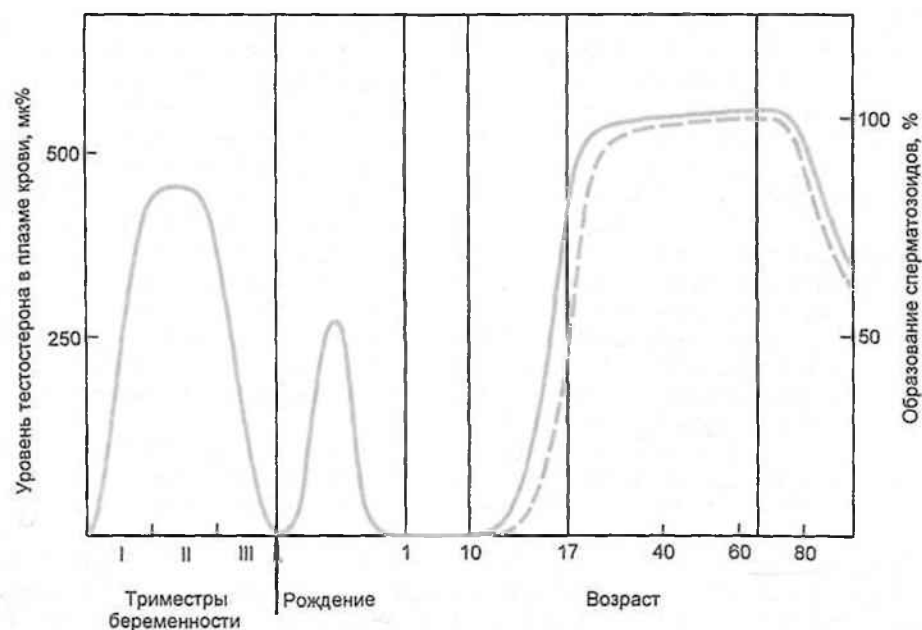


Рис. 9.2. Уровень тестостерона и сперматогенез на различных этапах жизни мужчины [Griffin J.J., Wilson J., 1980].

Голубая кривая — уровень тестостерона; красная пунктирная кривая — образование сперматозоидов.

крови. Максимальная секреция происходит между 02.00—06.00 ч, а минимальная — около 13.00 ч.

Только 3 % тестостерона циркулирует в свободном виде, 30 % его связано с секс-стероидсвязывающим глобулином (СССГ), 67 % — с альбумином и другими белками.

Активация клеток Лейдига у плода мужского пола совпадает с началом андрогензависимой дифференцировки. Клетки дифференцируются и секретируют андрогены в течение первых 7 нед жизни плода. В детском возрасте клетки Лейдига возвращаются в неактивное состояние и снова активизируются в пубертатном возрасте (11—12 лет) вследствие нарастания уровня гонадотропинов (рис. 9.2).

В пубертатном периоде под действием тестостерона формируются основные вторичные половые признаки. Половое развитие происходит постепенно и начинается с исчезновения подкожного жира в мошонке, появления ее пигментации и многочисленных мелких складок. Яички увеличиваются и опускаются на дно мошонки. Начинается рост полового члена. Оволосение лобка вначале имеет женский тип (с горизонталью роста волос), а с 16—17 лет переходит к мужскому (с ростом волос в надлобковой области, в виде ромба). Затем появляются волосы в подмышечных областях. Пушок на верхней губе, щеках и подбородке постепенно заменяется осевыми волосами. Изменяются размеры предстательной железы. Увеличивается гортань, происходит мутация голоса. Параллельно усиливаются процессы сперматогенеза, хотя полноценная репродуктивная функция формируется позже — к 16—17 годам.

Тестостерон, являясь стероидным гормоном, проникает в клетки-мишени путем пассивной диффузии. Он является доминирующим внутриядерным андрогеном в головном мозге, гипофизе и почках. В других тканях тестостерон с помощью фермента 5α -редуктазы метаболизируется в более активный дигидротестостерон. Наиболее активно эта реакция идет в тканях, богатых 5α -редуктазой: коже, предстательной железе, придатке яичка, семенных пузырьках. Врожденная недостаточность 5α -редуктазы характеризуется тем, что после рождения у мальчиков имеются яички и их придатки, семявыносящие протоки и семенные пузырьки, но отсутствуют простата, половой член и сформированная мошонка. Таким образом, для дифференцировки одних тканей у плода необходим дигидротестостерон, для других — тестостерон. Примерно к 12 годам при этом синдроме формируются нормальные наружные половые органы по мужскому типу, а в дальнейшем образуется нормальная сперма, что свидетельствует о возможности сперматогенеза в отсутствие дигидротестостерона.

В клетках тестостерон и дигидротестостерон связываются с андрогеновыми рецепторами, а образовавшийся рецепторно-стероидный комплекс переносится в ядро, где связывается со специфическими участками хроматина.

В некоторых тканях происходит частичная ароматизация тестостерона с образованием эстрадиола. Некоторые эффекты тестостерона не опосредуются через андрогенные рецепторы, в частности его действие на костный мозг и стимуляцию синтеза белка в печени.

Андрогены, в частности тестостерон, метаболизируются в печени в относительно неактивные сульфаты и глюкурониды стероидов, которые экскретируются с мочой и желчью. Выделяют несколько путей метаболизма тестостерона. В одном случае, под действием 5α -редуктазы, он превращается в более активный дигидротестостерон. В другом случае возможна его ароматизация до эстрадиола, которая обеспечивает достаточно высокую концентрацию этого сильного эстрогена в головном мозге и грудной железе, а также определенный уровень в плазме крови. Кроме того, под действием 5β -редуктазы тестостерон превращается в 5β -редуцированные стероиды, например этиохоланолон, который, являясь слабым андрогеном, у мужчины практически не влияет на половую систему, однако оказывает стимулирующее действие на красный росток костного мозга.

9.3. Методы обследования больных с нарушениями функции яичек

9.3.1. Физические методы

Обследование больных с нарушениями функции яичек состоит из соматического обследования и осмотра половых органов. Соматическое обследование включает в себя выявление характерных признаков развития скелета, мышечной системы, жировой клетчатки. Гипоандрогения в допубертатном периоде может проявиться гипоспадией, крипторхизмом, микропенисом, евнухоидизмом. Последним термином объединяется сочетание таких признаков, как отсутствие волос на теле, плохое развитие скелетной мускулатуры, незаращение эпифизарных щелей, диспропорциональное телосложение (высокорослость; размах рук более чем на 2 см превышает рост, длина нижней части тела от пяток до лобка более чем на 2 см превышает верхнюю).

Раннее насыщение организма избыточным количеством андрогенов ведет к укорочению трубчатых костей и формированию «хондродистрофических» пропорций тела (относительно длинное туловище при относительно коротких конечностях).

Большое значение имеет характер развития вторичных половых признаков. При раннем появлении мужских половых признаков необходимо исключить врожденную дисфункцию коры надпочечников, андрогенпродуцирующие опухоли. Недостаточность полового оволосения свидетельствует о дефиците андрогенов в организме. При наличии молочных желез необходимо отличать истинную гинекомастию, для которой характерно наличие железистой ткани, от ложной и от той, которая может наблюдаться при синдроме Клайнфелтера, при эстрогенпродуцирующих опухолях, при патологии печени, при повышении активности ароматазы и усилении конверсии тестостерона в эстрогены.

Осмотр половых органов имеет принципиальное значение, а в ряде случаев бывает достаточен для постановки диагноза (опухоль яичка, крипторхизм, варикоцеле и др.). При осмотре обращают внимание на строение наружных гениталий, величину полового члена, место выхода уретры (наличие гипоспадии или эписпадии), складчатость и пигментацию мошонки, степень ее отвисания, характер оволосения лобка (оволосение по женскому типу с четкой горизонтальной линией роста волос, которая часто встречается при раннем первичном гипогонадизме, или по мужскому типу — с ростом волос в надлобковом конусе). Затем переходят к пальпации яичек. Определив размеры яичек (удобно пользоваться орхидометром), обращают внимание на их консистенцию, характер поверхности, состояние придатка. Пальпацию яичек следует проводить теплыми руками, чтобы не было ускользания яичка. При необходимости проводят ректальное пальцевое исследование для оценки состояния предстательной железы.

До пубертатного возраста длина яичек равна примерно 2 см, а объем 2 мл. В период полового созревания яички увеличиваются и к 16-летнему возрасту достигают размеров, как у взрослого мужчины: длина яичка в среднем равна 4,6 см (от 3,5 до 5,5 см), а объем 12—25 мл. Точное определение объема яичка возможно с помощью УЗИ.

При повреждении семенных канальцев в препубертатном возрасте яички остаются небольшими и плотными (синдром Клайнфелтера). Если патология развивается после пубертатного периода, яички становятся мягкими. Очень плотная консистенция яичка, особенно односторонняя, подозрительна в отношении опухолевого процесса.

Длина эрегированного полового члена у взрослого в норме составляет 11—15 см. При манифестации гипогонадизма в допубертатном возрасте пенис остается инфантильным.

9.3.2. Лабораторные методы

Функциональное состояние яичек отражает содержание половых гормонов в биологических жидкостях организма, а также уровни гонадотропинов. При определении содержания тестостерона необходимо учитывать, что утром его уровень примерно на 20 % выше, чем вечером. Кратковременная и интенсивная физическая нагрузка приводит к повышению, а длительная и неинтенсивная нагрузка — к уменьшению уровня тестостерона. Нормальный уровень тестостерона у здорового мужчины в первой половине дня составляет 12—30 нмоль/л. Уровень тестостерона ниже 10 нмоль/л указывает

на явную патологию. У мальчиков в допубертатном возрасте уровень тестостерона составляет менее 4 нмоль/л. Для получения более точного представления об уровне тестостерона рекомендуется забор трех проб крови с интервалом в 15—20 мин с последующим определением уровня гормона в смеси из трех сывороток. Аналогичным образом целесообразно исследовать уровень ЛГ. Уровень дигидротестостерона составляет около $\frac{1}{10}$ содержания тестостерона; при доброкачественной гиперплазии простаты он повышается. До пубертатного возраста содержание тестостерона и ЛГ низкое, что затрудняет оценку функционального состояния клеток Лейдига. С этой целью проводится ряд функциональных тестов.

Проба с хорионическим гонадотропином (ХГ). Поскольку биологическая активность ХГ аналогична ЛГ, его введение вызывает стимуляцию клеток Лейдига и увеличение продукции тестостерона. Нарушение секреторного ответа свидетельствует о нарушении функции клеток Лейдига. Проба с ХГ используется для дифференциальной диагностики первичного и вторичного гипогонадизма. Существует 2 варианта теста с ХГ, которые отличаются вводимыми дозами. Первый вариант подразумевает внутримышечное введение ХГ в дозе 1500 ЕД в течение 4 дней. Уровень тестостерона определяют перед первым введением ХГ и через 24 ч после последней инъекции. При втором, более распространенном варианте теста ХГ вводят однократно внутримышечно в дозе 2500—5000 ЕД, определяя уровень тестостерона до введения ХГ и через 72 ч после него. Нормальным ответом считается по крайней мере 2-кратное увеличение уровня тестостерона.

Пробы с кломифеном и ГРГ. Для диагностики вторичного гипогонадизма часто используются пробы с кломифеном и гонадотропин-рилизинг-гормоном (ГРГ).

Кломифен — антиэстрогенный препарат нестероидной структуры, который в малых дозах усиливает секрецию ЛГ и ФСГ аденогипофизом за счет блокады рецепторов эстрогенов гипоталамуса. В ответ на введение ГРГ секреторный ответ ЛГ значительно превышает таковой для ФСГ. Кломифена цитрат (кломистилбегит) назначают перорально в дозе 100 мг в день в течение 5 дней. Уровень гонадотропина определяют до первого приема и на следующий день после последнего приема.

Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГРГ) действует непосредственно на аденогипофиз, стимулируя секрецию ЛГ и ФСГ. Как и при применении кломифена, у здорового человека секреция ЛГ в ответ на введение ГРГ значительно превышает секреторный ответ ФСГ. ГРГ (декапептил, бусерелин) назначают однократно подкожно, внутривенно или интраназально. Уровни ЛГ и ФСГ определяют до введения препарата и через 15, 30, 60, 120 мин после него. При вторичном гипогонадизме должного выброса гонадотропинов не происходит.

Исследование эякулята. В целях диагностики патологии половой системы у мужчин это исследование широко применяется в связи с доступностью, безвредностью, технической простотой и высокой информативностью. Эякулят лучше всего получать непосредственно перед лабораторным исследованием. Ранее предпочтение отдавалось виброеякуляции, однако в последнее время используют мастурбацию как наиболее физиологичный способ получения эякулята. Для избежания «холодового шока» сперматозоидов пробирку перед сбором эякулята необходимо согреть руками. Анализ эякулята следует проводить спустя 3—4 сут после предыдущего семяизвержения. Сразу же после эякуляции сперма коагулирует, а через 15—30 мин разжижается. Объем эякулята в норме составляет 2—6 мл. Диагностическое заключение делают на основании как минимум двукратного исследования

Т а б л и ц а 9.1. Нормальные параметры эякулята

Параметр	Значение
Количество сперматозоидов в 1 мл	20 млн и более
Живые сперматозоиды	75 % и более
Мертвые сперматозоиды	—
Подвижность (a + b)	50 % и более
Поступательное быстрое движение (a)	25 % и более
Поступательное медленное движение (b)	—
Непоступательное движение (c)	—
Неподвижные сперматозоиды (d)	c + d = 50 % и менее
Морфологически нормальные сперматозоиды	30 % и более
pH спермы	7,2—8,0

эякулята с интервалом 4—12 нед. Нормальные показатели эякулята приведены в табл. 9.1.

Возможны следующие варианты изменения спермограммы.

Олигоспермия — уменьшение количества сперматозоидов в эякуляте. Наблюдается при венерических заболеваниях, травмах мошонки, расширении вен семенного канатика, орхитах, крипторхизме, вирусной инфекции, может наблюдаться при тяжелой физической нагрузке и стрессах.

Азооспермия — отсутствие в эякуляте семенных нитей при наличии незрелых сперматозоидов. Является результатом перенесенных венерических и воспалительных заболеваний, травм мошонки, рентгеновского облучения, туберкулезной и химической интоксикации.

Аспермия — отсутствие в эякуляте и семенных нитей, и клеток сперматогенеза. Обусловлена непроходимостью семявыносящих путей либо атрофией канальцев яичек врожденного или приобретенного характера.

Астеноспермия — снижение количества активно подвижных сперматозоидов. Наблюдается при трихомонадном уретрите, недолеченной гонорее, работе с токсическими веществами.

Тератоспермия — повышение содержания в эякуляте патологических (морфологически измененных, дегенеративных) форм сперматозоидов. Наблюдается при гонорее, алкоголизме, туберкулезной интоксикации, трихомонадном орхите. Тератоспермия часто является причиной невынашивания беременности.

Агглютинация сперматозоидов — склеивание сперматозоидов. Наблюдается при нарушении гематотестикулярного барьера в результате инфекционных заболеваний, орхитов, травм яичка, варикоцеле, экзогенных интоксикаций.

9.3.3. Инструментальные методы

Высокоинформативным и простым методом исследования яичек является УЗИ. С помощью УЗИ можно точно определить размеры яичка, что имеет принципиальное значение для контроля за лечением гонадотропином при гипогонадотропном гипогонадизме. УЗИ высокоинформативно при гидроцеле, варикоцеле, опухолях яичек.

Биопсия яичка применяется, если требуется морфологическое исследование тестикулярной ткани. Возможность этого метода не стоит переоценивать: в 86 % случаев гистологическая картина соответствует данным спермограммы. Биопсия яичка считается абсолютно показанной при аспермии, причину которой установить не удастся, а в яичках и их придатках не выявляют признаков грубых дегенеративных изменений. При гистологическом исследовании биоптата обращают внимание на состояние канальцевого аппарата, морфологические особенности клеток Лейдига и состояние стромы. Биопсия яичек имеет решающее значение при диагностике сертоликлеточного синдрома (см. далее). Показанием для биопсии является негомогенность паренхимы яичек по данным УЗИ. Отсутствие патологии в биоптате и нормальное содержание ФСГ у мужчин с азооспермией могут свидетельствовать о закупорке семявыносящих протоков.

Среди дополнительных методов диагностики, применяемых при нарушениях функций яичек, важное значение имеют цитогенетическое исследование, рентгенологическое исследование кистей и лучезапястных суставов.

Практически при всех заболеваниях, связанных с хромосомными аномалиями, нарушаются функции яичек. Заподозрить генетические аномалии можно при осмотре, поскольку часто у таких больных имеются пороки соматического развития. При синдроме Тернера у мужчин (кариотип 46XO) и синдроме Нунан отмечаются деформация ушных раковин, короткая шея с крыловидными складками. При синдроме Клайнфельтера (кариотип 47XXY, 48XXXY, мозаицизм 46XY/47XXY) возможно наличие гинекомастии и евнухоидных пропорций тела. При XX-синдроме у мужчин никаких отклонений в соматическом статусе может не быть, больные обращаются по поводу бесплодия, диагноз устанавливается только цитогенетически.

Рентгенография кистей и лучезапястных суставов позволяет оценить костный возраст. Дефицит андрогенов в период полового созревания ведет к торможению процессов окостенения хряща, остеопорозу и высокорослости. Избыток андрогенов в этот период ведет к преждевременному закрытию зон роста и низкорослости. Костный возраст позволяет достаточно точно определить начало полового созревания. Так, увеличение объема яичек (первый признак пубертатного периода) начинается при костном возрасте 13,5—14 лет, а пубертатный скачок роста длины тела происходит при костном возрасте 14 лет.

9.4. Гипогонадизм у мужчин

Гипогонадизм у мужчин, или тестикулярная недостаточность, — патологическое состояние, обусловленное уменьшением уровня андрогенов в организме или снижением чувствительности к ним, которое может приводить к недоразвитию половых органов, вторичных половых признаков и бесплодию.

Выделяют первичный гипогонадизм, вызванный нарушением функции самих половых желез, и вторичный гипогонадизм, возникший в результате снижения секреции гонадотропинов.

Первичный гипогонадизм сопровождается гиперсекрецией гонадотропных гормонов и называется гипергонадотропным гипогонадизмом. При вторичном гипогонадизме имеет место снижение секреции гонадотропных гормонов — гипогонадотропный гипогонадизм. Реже встречается нормого-

надотропный гипогонадизм, который характеризуется низкой продукцией тестостерона при нормальном уровне гонадотропинов. В основе этой патологии лежит смешанная дисфункция репродуктивной системы, выражающаяся не только в первичном поражении яичек, но и в скрытой недостаточности гипоталамо-гипофизарной системы.

Классификация гипогонадизма у мужчин

Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм

I. Первичный врожденный гипогонадизм

- Анорхизм
- Крипторхизм
- Генетические аномалии:
 - синдром Клайнфельтера (47XXY) и сходные с ним синдромы
 - синдром Тернера у мужчин и синдром Нунан
 - синдром XX-male у мужчин (46XX)
 - синдром Рейфенштейна
 - синдром XYY
- Сертоли-клеточный синдром

II. Приобретенный гипогонадизм

- Инфекционно-воспалительные заболевания яичек
- Опухоли яичек
- Травмы яичек
- Воздействия неблагоприятных факторов внешней среды

Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм

I. Вторичный врожденный гипогонадизм

- Синдром Каллмана
- Синдром Паскуалини (синдром «фертильных евнухов»)
- Синдром Мэддока
- Синдром Прадера—Вилли
- Краниофарингиома

II. Вторичный приобретенный гипогонадизм

- Деструктивные поражения гипоталамо-гипофизарной области (опухоли гипофиза, синдром пустого турецкого седла, травмы гипоталамо-гипофизарной области, хирургические повреждения гипоталамо-гипофизарной области)
- Гиперпролактинемический гипогонадизм
- Гипогонадизм при других эндокринных заболеваниях (гипотиреоз, тиреотоксикоз, синдром Иценко—Кушинга, гипофизарный нанизм, акромегалия)
- Гипогонадизм при тяжелых соматических заболеваниях (цирроз печени, почечная недостаточность, нервная анорексия)

Развитие клинических симптомов гипогонадизма зависит не только от степени недостаточности в организме половых гормонов, но и от возраста (включая внутриутробный период жизни), в котором возникло заболевание. Различают эмбриональные, допубертатные и постпубертатные формы гипогонадизма.

Гипоандрогения в ранних стадиях половой дифференцировки (9—14-я неделя беременности) приводит к интерсексуальному развитию (мужской псевдогермафродитизм). Дефицит тестостерона в более поздних стадиях

эмбриогенеза может привести к развитию дистопии яичек и микропениса. **Допубертатные формы**, так же как и эмбриональные формы гипогонадизма, сопровождаются отсутствием (или слабой выраженностью) вторичных половых признаков и формированием евнухоидного синдрома. Неправильное формирование наружных половых органов у мальчиков чаще всего указывает на генетическую патологию и требует не только клинического, но и генетического обследования больного. Однако некоторые дефекты в развитии наружных половых органов могут выявляться и без симптомов тестикулярной недостаточности (табл. 9.2).

Т а б л и ц а 9.2. Симптоматика гипогонадизма в зависимости от периода его возникновения

Локализация изменений	Возникновение гипогонадизма	
	в допубертатном периоде	постпубертатно
Кости	Евнухоидная высокорослость, остеопороз	Остеопороз
Гортань	Отсутствие мутации голоса	Без изменений
Оволосение	По женскому типу, горизонтальная граница пахового оволосения, отсутствие роста бороды, усов и роста волос на теле	Замедление роста волос или выпадение волос бороды и усов, в аксиллярной и паховой области, отсутствие андрогенной алопеции
Кожа	Сухая бледная кожа, отсутствие юношеских угрей	Атрофичная, бледная кожа
Эритропоэз	Анемия	Анемия
Мускулатура	Недоразвита	Атрофия, уменьшение силы
Жировая ткань	Отложение по женскому типу	Перераспределение по женскому типу
Сперматогенез	Не инициируется, бесплодие	Угасает, бесплодие
Эякулят	Чаше аспермия	Уменьшение объема
Либи́до, потенция	Отсутствует	Ослабевает
Половой член	Инфантильный, микропенис	Без изменений
Мошонка	Не пигментирована, не выражена складчатость	Без изменений
Простата	Маленькая, недоразвитая	Атрофия

Постпубертатные формы характеризуются исчезновением вторичных половых признаков у половозрелых нормально сформированных пациентов — уменьшением оволосения лица и тела, истончением волос на голове, гипоплазией яичек и нарушением половых функций (снижение полового влечения, урежение и ослабление эрекций, изменение продолжительности полового акта, побледнение, а иногда и исчезновение оргазма). У некоторых больных наблюдаются вегетативно-сосудистые расстройства, появляется повышенная утомляемость.

Далее будут рассмотрены некоторые формы врожденного гипогонадизма у мужчин.

9.4.1. Анорхизм

Анорхизм (анорхия, внутриутробный анорхизм) — эмбриональная аномалия, характеризующаяся отсутствием яичек у нормальных по генотипу и фенотипу мальчиков. Патология встречается чрезвычайно редко: у одного на 20 000 детей.

Этиология заболевания не выяснена. Предполагают, что гибель эмбриональных яичек происходит около 20-й недели внутриутробного развития плода, когда уретра уже сформирована по мужскому типу, однако нормального развития полового члена не происходит: нет кавернозных тел, головка полового члена и мошонка недоразвиты, иногда мошонка отсутствует («гладкая промежность»).

Клиническая картина. В пубертатном периоде вторичные половые признаки не развиваются, структура скелета евнухоидная, этому нередко сопутствует ожирение. При обследовании больных яички не обнаруживаются ни в брюшной полости, ни по ходу паховых каналов.

Диагностика. Кариотип 46 XY, половой хроматин отрицательный. Уровень гонадотропина в плазме высокий, а тестостерона — низкий.

Лечение. Зависит от клинической картины, психосексуальной ориентации и реакции организма больного на лечение андрогенами. При выраженном недоразвитии полового члена, исключающем возможность половой жизни, и низкой чувствительности к андрогенам оправдано избрание женского гражданского пола с феминизирующей реконструкцией гениталий и постоянной заместительной терапией эстрогенами.

При относительно развитом половом члене и адекватном ответе на андрогенотерапию рекомендуются сохранение мужского пола и проведение заместительной терапии андрогенами (сустанон, андриол) начиная с пубертатного возраста. Анорхизм необходимо дифференцировать от двустороннего крипторхизма.

9.4.2. Крипторхизм

Крипторхизм (от греч. *kryptos* — скрытый, *orchis* — яичко) — задержка яичка в процессе его опускания во внутриутробном периоде из брюшной полости в мошонку. Внешне проявляется отсутствием одного или обоих яичек в мошонке. Крипторхизм — наиболее частая патология половой системы у мальчиков.

Крипторхизм следует отличать от эктопии яичка, при которой оно отклоняется от естественного пути и опускается не в мошонку, а под кожу лобка, промежности или бедра. Частота крипторхизма у доношенных мальчиков составляет 3,5 %, у недоношенных — 30 %, причем при массе тела менее 1800 г — 70 %, а менее 900 г — 100 % (при этом почти всегда наблюдается двусторонний крипторхизм).

Крипторхизм часто является причиной нарушения гормональной и репродуктивной функции яичек. При нормальном физиологическом развитии они уже при рождении или к концу первого года жизни должны находиться в мошонке. Это является необходимым условием для их нормального функционирования.

Различают односторонний и двусторонний истинный и ложный крипторхизм. При истинном крипторхизме яичко находится в брюшной полости (абдоминальная форма), паховом канале (паховая форма) или за его пределами у наружного пахового кольца (высокая мошоночная форма). Лож-

ный крипторхизм обнаруживается в 2 раза чаще, чем истинный. При ложном крипторхизме нормально опустившееся яичко может длительно или периодически находиться вне мошонки под влиянием сокращения мышцы, поднимающей яичко. Как правило, к пубертатному периоду происходит окончательное формирование анатомических структур, и яичко фиксируется в мошонке.

Этиология. Причины нарушения опускания яичек до конца не изучены. Ясно, что в основе этой патологии лежат нарушения внутриутробного развития плода, в частности гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной связи, приводящие к недостатку секреции гонадотропного гормона гипофизом плода. Не исключено, что в основе могут лежать генетические аномалии.

Причинами одностороннего крипторхизма, если второе яичко опущено в мошонку и имеет нормальные размеры, обычно являются местные анатомические изменения.

Клиническая картина. Главным признаком крипторхизма является отсутствие яичка в мошонке, что обнаруживается при осмотре и пальпации. При одностороннем крипторхизме соответствующая половина мошонки недоразвита. Кремастерный рефлекс на этой стороне не вызывается. Поспешное ощупывание мошонки несогретыми руками врача или в присутствии посторонних лиц может привести к рефлекторному сокращению мышцы, поднимающей яичко, и оно может высоко ускользнуть в паховый канал или за его пределы.

Неопущенное яичко часто недоразвито, в паренхиме даже после его низведения отмечаются дистрофические изменения. У $\frac{1}{3}$ мужчин с односторонним крипторхизмом наблюдается бесплодие, которое обусловлено нарушением гематотестикулярного барьера и развитием аутоиммунного поражения яичка. При двустороннем крипторхизме частота бесплодия выше, бесплодие в этом случае связано с торможением развития яичка и функций сперматогенного эпителия под влиянием более высокой температуры брюшной полости, поскольку нормальный сперматогенез осуществляется только при определенной температуре, которая в мошонке на $1,5-2^{\circ}\text{C}$ ниже температуры тела.

Диагностика. Диагноз основан на данных осмотра и в типичных случаях не представляет трудностей. При пальпации необходимо попытаться низвести яичко на дно мошонки. Если это удастся, то речь идет о ложном крипторхизме, не требующем лечения. При отсутствии яичка по ходу пахового канала проводят тщательную пальпацию лобковой области, промежности и внутренней поверхности бедра с целью выявления эктопии. Для обнаружения яичка, расположенного в брюшной полости, используют УЗИ малого таза, КТ-исследование, лапароскопию. Для проведения дифференциального диагноза между двусторонним крипторхизмом (в случае необнаружения яичек) и анорхизмом проводят пробу с хорионическим гонадотропином. Значительный подъем уровня тестостерона в крови по сравнению с исходным свидетельствует о наличии яичек. Часто крипторхизм сопровождается недоразвитием вторичных половых признаков.

Лечение и прогноз. Лечение крипторхизма может быть консервативным и хирургическим. Прогноз репродуктивной функции зависит от возраста, в котором было начато лечение, и формы крипторхизма. Фертильность мужчин, у которых в детском возрасте было проведено лечение одностороннего крипторхизма, достигает 70 %, двустороннего — 10 %.

Лечение крипторхизма целесообразно заканчивать до 1 года ребенка, так как в этом случае прогноз в отношении фертильности наиболее благоприят-

ный. Если до 3-месячного возраста яичко не опускается в мошонку, ребенку показана медикаментозная терапия с помощью хорионического гонадотропина (ХГ) и/или аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГРГ). Эффективность терапии этими препаратами примерно одинакова и составляет от 10 до 50 %. ХГ вводится внутримышечно в возрасте до 1 года — по 250 ЕД, после 1 года — по 500 ЕД. Препарат вводят 2 раза в неделю в течение 5 нед. Повторный курс проводится через 8 нед. Аналоги ГРГ вводятся интраназально, по 1 впрыскиванию 3 раза в день в каждую ноздрю до еды в течение 4 нед. Через 3 мес курс можно повторить. Не следует применять ХГ и аналоги ГРГ одновременно. При отсутствии эффекта от консервативного лечения показано хирургическое лечение (орхипексия). При невозможности низведения неопустившегося яичка во избежание малигнизации (семинома, эмбрионально-клеточная карцинома, тератокарцинома) показано его удаление.

9.4.3. Синдром Клайнфелтера

Врожденное заболевание, проявляющееся у мужчин в классическом варианте в евнухоидных пропорциях тела, гинекомастии, гипоплазии яичек и азооспермии. Впервые описан в 1942 г. Г.Клайнфелтером, Е.Рейфенштейном и Ф.Олбрайтом. Синдром Клайнфелтера, встречаясь у 0,1–0,2 % фенотипически здоровых мужчин, является самой частой формой мужского гипогонадизма.

Этиология и патогенез. Точно не установлены. Заболевание обусловлено аномалией половых хромосом. Предполагается, что чаще имеет место нерасхождение материнских X-хромосом. Наиболее часто встречается кариотип 47XXY (90 % больных), реже кариотипы 48XXXУ, 48XXYY. При генотипах 48XXXУ и 49XXXXУ, как правило, отмечается дебильность. Встречаются и мозаичные типы: 46XY/47XXY. В связи с этим отрицательный результат при определении полового хроматина не позволяет исключить синдром Клайнфелтера. Механизм развития патоморфологических изменений в гонадах и других нарушений при этой патологии не вполне ясны.

Клиническая картина. Болезнь начинает проявляться в постпубертатном, реже в пубертатном периоде. Наиболее распространенный вариант характеризуется евнухоидными пропорциями тела (пациенты выше среднего роста), гинекомастией и азооспермией. Редко бывает олигозооспермия. Один из крайних вариантов синдрома — фенотипически нормальный мужчина, правильного телосложения, с хорошим развитием вторичных половых признаков, нормальными размерами полового члена, ведущий половую жизнь и считающий, что у него нормальная потенция. Либидо и потенция к 25–30 годам, как правило, угасают.

При осмотре обнаруживаются маленькие яички (объем редко превышает 4 мл) плотной консистенции. Объем яичек меньше 5 мл позволяет заподозрить синдром Клайнфелтера и провести целенаправленное обследование. Гинекомастия отмечается у 25–50 % больных. Примерно у 1–3 % пациентов развивается рак грудной железы. Оволосение может быть от скудного (чаще) до нормального (редко). Оволосение на лобке бывает удовлетворительным, но по женскому типу. Яички чаще всего гипоплазированы, но иногда приближаются к нормальным размерам. Половой член, как правило, нормальной величины, редко уменьшен в размерах. Мошонка сформирована правильно, тургор ее несколько снижен. У большинства больных мускулатура слабо развита. Характерны психическая вялость, эмоциональная неустойчи-



Рис. 9.3. Внешний вид больного с синдромом Клайнфелтера.

вость (рис. 9.3). Чаще всего такие больные имеют слабую успеваемость в школе и долгое время сохраняют черты инфантильности. В физическом развитии они обычно не отличаются от сверстников.

Крипторхизм бывает редко. Копулятивные функции у большинства пациентов не нарушены; в основном больные жалуются на бесплодие. У части больных половое влечение снижено, спонтанные эрекции, как правило, сохранены.

Д и а г н о с т и к а. Диагноз до пубертатного периода затруднителен, поскольку все симптомы болезни начинают явственно проявляться в постпубертатном периоде. При подозрении на синдром Клайнфелтера в допубертатном периоде диагноз может быть поставлен на основании положительно-го полового хроматина в соскобе со слизистой щеки и кариотипа.

В крови определяется высокий уровень гонадотропинов, особенно ФСГ. Уровень тестостерона ближе к нижней границе нормы или нормальный. При исследовании эякулята выявляется азооспермия, редко — олигозооспермия (чаще всего при мозаицизме). Предстательная железа чаще всего в пределах нормы, реже — несколько гипоплазирована.

У некоторых больных с мозаичным генотипом 46XY/47XXY при гистологическом исследовании биоптата яичка наряду с типичными изменениями (гиалиноз семенных канальцев, отсутствие полового эпителия и клеток Сертоли; пролиферация клеток Лейдига) выявляются участки канальцев с нормальным сперматогенезом. Определение полового хро-

матина и кариотипа являются основными методами дифференциальной диагностики синдрома Клайнфелтера.

Л е ч е н и е. Лечение бесплодия, на которое чаще всего жалуются пациенты, бесперспективно. В ряде случаев лечение андрогенами начинают сразу после установления диагноза. Андрогенотерапия способствует нормализации секреции гонадотропинов гипофизом и предотвращает развитие остеопороза. Согласно другому подходу, больные с синдромом Клайнфелтера в заместительной терапии андрогенами не нуждаются, так как копулятивная функция у них не нарушена, несмотря на относительно низкий уровень тестостерона в крови. Только при выраженных клинических признаках недостаточной андрогенизации организма больным назначают мужские половые гормоны (сустанон, омнадрен, андриол). Лечение андрогенами может также способствовать повышению общего тонуса и полового влечения, увеличению размеров полового члена.

9.4.4. Синдром Тернера у мужчин и синдром Нунан

Синдром Тернера у мужчин и синдром Нунан — редкие и недостаточно изученные заболевания. Очень часто в литературе их рассматривают как синонимы. Чаще всего синдромом Тернера (у мужчин и у женщин) обозначается синдром, при котором определяется кариотип 45 XO или мозаицизм

(у мужчин 46 XY/45 XO). Синдромом Нунан предлагается обозначать тернеровский фенотип с нормальным генотипом. Последний может встречаться как с женским, так и с мужским фенотипом.

П а т о г е н е з. В основе патогенеза синдрома Тернера у мужчин, как и в случае синдрома XX у мужчин, лежит перенос части генетического материала с отцовской Y-хромосомы на другие хромосомы, что позволяет сформироваться мужскому фенотипу. Синдром Нунан наследуется аутосомно-доминантно.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. Клинически оба синдрома характеризуются низкорослостью и гипогонадизмом. Степень патологии гонад различна: от полной агенезии до небольшой гипоплазии яичек. Отмечается недостаточная андрогенизация организма: скудное оволосение на лобке и лице, недостаточное развитие мускулатуры и т.п. Кроме того, и в том и в другом случае наблюдаются соматические нарушения, характерные для синдрома Шерешевского—Тернера у женщин: бочкообразная грудная клетка, короткая шея с крыловидными складками, деформация ушных раковин и др. Часты различные дефекты внутренних органов и глаз. У некоторых больных отмечается умственная отсталость. Содержание гонадотропинов в плазме повышено, тестостерона — снижено. При исследовании эякулята выявляется чаще всего олигоспермия различной степени. Рентгенологически отмечается умеренное отставание костного возраста от паспортного. При синдроме Нунан в 55—75 % случаев выявляются пороки сердца и крупных сосудов.

Л е ч е н и е. Проводят заместительную терапию андрогенами при выраженной андрогенной недостаточности.

9.4.5. Синдром XX у мужчин (XX извращенный пол)

Э т и о л о г и я. Одной из причин возникновения синдрома может быть транслокация генов, контролирующая развитие мужских половых признаков и сперматогенез, с Y-хромосомы на X-хромосому при конъюгации половых хромосом в зиготне профазы I мейоза.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. Проявления синдрома XX у мужчин малоотличимы от клинической картины при синдроме Клайнфелтера. Отличительной особенностью пациентов с синдромом XX у мужчин являются нормальные пропорции тела и, как правило, относительно низкий рост. Синдром встречается редко (1 на 9000 фенотипических мужчин).

При синдроме XX задержки умственного развития почти не встречается. При гистологическом исследовании ткани яичка находят такие же изменения, как при синдроме Клайнфелтера. В спермограмме отмечают азооспермию. Уровень тестостерона в плазме крови колеблется от нормального до пониженного, содержание ЛГ и ФСГ выше нормы.

Л е ч е н и е. Бесплодие при синдроме XX у мужчин неизлечимо. Лечение таким больным назначают только при наличии признаков недостаточной андрогенизации.

9.4.6. Синдром Рейфенштейна (частичная нечувствительность к андрогенам)

Э т и о л о г и я. При синдроме Рейфенштейна имеется генетически детерминированная частичная резистентность к андрогенам. Полная нечувствительность к андрогенам определяется при синдроме тестикулярной феминизации.

низации. Синдром Рейфенштейна наследуется Х-сцепленно рецессивно и связан с мутацией гена Xsep-q22. Мутация (замещение одной аминокислоты в стероидсвязывающем домене рецепторов андрогенов Gly 743 на Val) приводит к нарушению взаимодействия андрогенов с рецепторами и, таким образом, к резистентности к андрогенам.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. Как правило, у пациентов нормостеническое телосложение, выраженная гинекомастия, гипоспадия, уменьшенный половой член, искривленный книзу в связи с короткой уздечкой, мошонка развита нормально, нередко отмечается крипторхизм.

Оволосение на лице скудное, чаще пушковое, в подмышечных впадинах — единичные осевые волоски, на лобке оволосение удовлетворительное, по женскому типу. Нередко к 30 годам на лице развивается геродермия.

Д и а г н о с т и к а. Диагноз и дифференциальный диагноз ставится на основании клинических данных и исследования гормонов в крови, а также генетического исследования.

Половой хроматин отрицательный, кариотип 46 XY. Костный возраст соответствует паспортному или несколько его опережает.

Несмотря на клинические признаки андрогенной недостаточности, в крови определяется высокий уровень тестостерона (ближе к верхней границе нормы или превышает ее), что доказывает наличие резистентности к андрогенам. Уровни эстрадиола и ЛГ повышены. Уровень дигидротестостерона в пределах нормы. Уровень ФСГ в пределах нормы или повышен. Объем эякулята чаще бывает резко снижен; в эякуляте отмечается чаще всего азооспермия. При гистологическом исследовании ткань яичка покрыта выраженной белочной оболочкой, в интерстиции имеются зрелые гиперплазированные клетки Лейдига, в цитоплазме которых содержится липофусцин.

Л е ч е н и е. Гормонотерапии при синдроме Рейфенштейна не назначают. Производят выпрямление полового члена с ликвидацией гипоспадии и мастэктомия.

9.4.7. Синдром ХУУ

Синдром ХУУ — редкая патология (0,1—0,2 % случаев в популяции), проявляющаяся симптомами нерезко выраженного гипогонадизма. Больные высокого роста, нередко отличаются мышечной силой. Особенностью данного синдрома является повышенная агрессивность больных. Яички гипоплазированы, половой член развит нормально, имеется скудное оволосение, в спермограмме отмечается олигозооспермия. Уровень тестостерона в норме или повышен.

Примерно у 20 % мужчин с этой патологией сперматогенез протекает нормально, что может быть связано с делецией дополнительной Y-хромосомы во время митоза. У других больных выявляется изменение эпителия семенных канальцев, часто встречается остановка сперматогенеза в стадии сперматоцитов.

9.4.8. Синдром Дель Кастильо (сертоликлеточный синдром)

Э т и о л о г и я. Сертоликлеточный синдром представляет собой первичную герминативную аплазию яичек. Этиология синдрома не выяснена. Некоторые исследователи связывают этот синдром с врожденным отсутствием зародышевых клеток, другие не находят никаких данных о роли генетичес-

ких факторов в его развитии. Повреждающий фактор избирательно действует только на герминативные элементы яичек, что и приводит к атрофии семенного эпителия. Клетки Сертоли при этом не повреждаются. Подобная картина наблюдается при тяжелых заболеваниях нервной системы (рассеянный склероз), переломах позвоночника, травмах черепа, радиационных поражениях.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. Половое и физическое развитие больных не отличается от таковых у здоровых мужчин (кариотип 46 XY). Обычно они обращаются к врачу по поводу бесплодия. При исследовании эякулята у них выявляется азооспермия, а при гистологическом исследовании ткани яичек обнаруживаются семенные каналы, выстланные только клетками Сертоли, без зародышевого эпителия.

Д и а г н о с т и к а. Для диагностики решающее значение имеет гистологическое исследование яичек, при котором обнаруживают нормальные семенные каналы, несколько уменьшенные в диаметре. Стенки каналов состоят только из клеток Сертоли с вакуолями. В богатой клетками интерстициальной ткани имеются скопления клеток Лейдига.

Л е ч е н и е. Обычно такие больные в гормональном лечении не нуждаются. Прогноз в отношении фертильности неблагоприятный.

9.4.9. Синдром Каллмана (ольфактогенитальная дисплазия)

Э т и о л о г и я. Врожденное заболевание, характеризующееся сочетанием гипогонадизма с anosmией или гипоосмией. Патология развивается вследствие низкого уровня половых гормонов в организме и проявляется недоразвитием половых органов и вторичных половых признаков.

Предполагается аутосомно-рецессивное наследование. У больных имеется врожденный дефект развития гипоталамуса, что проявляется в недостаточной секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГРГ). Дефицит ГРГ приводит к снижению выработки гонадотропинов гипофизом. Низкий уровень гонадотропинов обуславливает вторичный гипогонадотропный гипогонадизм. При этом заболевании имеется патологическое развитие обонятельных анализаторов, проявляющееся у больных снижением чувствительности к запахам (anosmia или гипоосмия). Гипоосмия может быть выражена минимально и выявляться только с помощью ольфактометрии.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. У больных выявляется евнухоидизм, нередко сопровождаемый крипторхизмом. Могут наблюдаться такие соматические отклонения, как расщепление верхней губы («заячья губа») и твердого неба («волчья пасть»), шестипалость, высокое «готическое» небо, укорочение уздечки языка, асимметрия лица, гинекомастия, патология сердечно-сосудистой системы. Из анамнеза можно выяснить, что у некоторых членов семьи также имеются или имелись описанные пороки развития. При рентгенологическом исследовании кистей отмечается запаздывание возрастной дифференцировки.

Д и а г н о с т и к а. Диагноз синдрома Каллмана можно с уверенностью установить, если гипогонадизм сочетается с anosmией. Уровни ЛГ, ФСГ, тестостерона в плазме крови снижены. В пробе с кломифеном адекватного выброса ЛГ и ФСГ, как правило, не происходит.

Л е ч е н и е. Как правило, назначают гонадотропины. Дозы подбирают индивидуально: обычно взрослым больным назначают инъекции хориони-

ческого гонадотропина по 1500 ЕД 2 раза в неделю месячные или двухмесячные курсы с перерывом 1—2 мес, длительно. На первых этапах лечения хорионический гонадотропин назначают в сочетании с андрогенами (сустанон, андриол). В ряде случаев при синдроме Каллманна могут быть эффективны аналоги ГРГ (декапептил, бусерелин).

При систематическом и адекватном лечении развиваются вторичные половые признаки, появляются половое влечение, адекватные эрекции, поллюции. Больные вступают в брак, у них нет затруднений в половой жизни. При рано начатом лечении в некоторых случаях восстанавливается и репродуктивная функция.

9.4.10. Синдром Паскуалини (синдром «фертильных евнухов»)

Этиология. Ведущая роль в развитии этой патологии отводится врожденной изолированной недостаточности секреции ЛГ и как следствие этого — снижению секреции тестостерона. Уровень ФСГ в плазме крови в большинстве случаев остается в пределах нормы, чем объясняется сохранность всех стадий сперматогенеза.

Клиническая картина. Симптоматика зависит от выраженности дефицита ЛГ. Характерны недоразвитие полового члена, скудное оволосение лобка, подмышечных впадин и лица, евнухоидные пропорции тела, нарушение половых функций. Гинекомастия бывает редко. Больные нередко обращаются к врачу по поводу бесплодия. Результаты исследования эякулята, как правило, однотипны: малый объем, олигоспермия, малая подвижность сперматозоидов, резкое уменьшение содержания фруктозы в семенной жидкости.

Лечение. Гонадотропины и андрогены дают быстрый и хороший результат. Наиболее физиологично лечить таких больных хорионическим гонадотропином в обычных дозах по 1500 ЕД 2 раза в неделю (курсы по одному месяцу с месячными перерывами), длительно. Обычно восстанавливаются и копулятивная, и репродуктивная функции.

9.4.11. Синдром Мэддока

Синдром Мэддока представляет собой сочетание недостаточности гонадотропной и кортикотропной функций аденогипофиза.

Этиология. Неизвестна. Заболевание проявляется после пубертатного периода, когда у больных развивается евнухоидизм в сочетании с признаками вторичной хронической надпочечниковой недостаточности.

Клиническая картина. Отмечаются физическая слабость, потеря массы тела, ночная бессонница при дневной сонливости, признаки преждевременного старения.

Диагностика. Постановка диагноза, как правило, трудностей не вызывает. В плазме крови низкое содержание ЛГ, ФСГ, тестостерона, АКТГ, кортизола. Снижена экскреция свободного кортизола с мочой, в тесте с метирапоном не происходит адекватного выброса АКТГ.

Лечение. Как и при других формах вторичного гипогонадизма, назначают хорионический гонадотропин (по 1500 ЕД 2 раза в месяц с месячными перерывами). Для лечения вторичного гипокортицизма назначают глюкокортикоиды (гидрокортизон, кортизон-ацетат, преднизолон).

9.5. Мужское бесплодие

На долю мужского бесплодия приходится около 45 % случаев бесплодия среди супружеских пар, и в последнее время отмечается тенденция к его постоянному росту, так как мужская репродуктивная система — одна из наиболее ранимых у человека и восприимчива к действию неблагоприятных факторов внешней среды. Так, за последние 50 лет средние показатели концентрации сперматозоидов в 1 мл спермы снизились на 42 % (со 113 до 66 млн/мл), что потребовало изменения нормативных показателей. Одной из возможных причин увеличения числа случаев мужского бесплодия является воздействие на мужскую репродуктивную систему так называемых ксеноэстрогенов (химикатов, содержащихся в окружающей среде и обладающих эстрогенной активностью), например пестицидов. В ряде растений, входящих в пищевой рацион человека, содержатся фитоэстрогены. Примерно у 1/3 бесплодных мужчин имеется варикоцеле, у 15 % в анамнезе выявляются крипторхизм, орхит или серьезная травма, у 5 % отмечается закупорка семявыносящих путей. Значительно реже встречаются синдромы Клайнфелтера и Каллмана. Нарушение репродуктивной функции развивается при многих соматических заболеваниях и приеме медикаментов.

Соматические заболевания, сопровождающиеся репродуктивными расстройствами у мужчин	
Заболевание	Клинические и лабораторные проявления
Заболевания печени	Гинекомастия, уменьшение вторичного оволосения, снижение либидо, ЭД и другие симптомы гипогонадизма; снижение уровня Т, повышение содержания ЛГ, ФСГ, СССГ, Е ₂ ; нарушение сперматогенеза
Гемохроматоз	Типичная клиническая картина гипогонадизма; снижение содержания Т, ЛГ, ФСГ, нормальный сперматогенез
Хроническая анемия	Снижение содержания Т, ЛГ, ФСГ
Хроническая почечная недостаточность	Клиническая картина гипогонадизма может быть умеренно выражена; сниженный уровень Т, повышенное содержание ЛГ, ФСГ
Заболевания спинного мозга	Иногда — гинекомастия; нарушение эякуляции, ЭД; нормальное содержание Т, ЛГ, ФСГ, Е ₂ ; олиго-, азооспермия, некро-спермия
Тиреотоксикоз	Снижение либидо, ЭД, гинекомастия; повышенное содержание общего Т, СССГ, Е ₂ , ЛГ, ФСГ, сниженный уровень свободного Т
Гипотиреоз	Снижение либидо, ЭД; сниженное содержание Т, СССГ; часто — повышенный уровень ПРЛ
Синдром Кушинга	Гинекомастия, снижение либидо, ЭД; сниженное содержание Т, Е ₂ , ЛГ, ФСГ, СССГ; нарушение сперматогенеза
Сахарный диабет	ЭД, нормальное либидо (в большинстве случаев); сниженное содержание Т, СССГ, ЛГ, ФСГ
Ожирение	Гинекомастия, снижение либидо, ЭД; сниженное содержание Т, СССГ, повышенный уровень Е ₂ , нормальное или сниженное содержание ЛГ, ФСГ

ВИЧ-инфекция	Гинекомастия, снижение либидо; сниженное содержание Т, ЛГ, ФСГ; нарушение сперматогенеза
Злокачественные опухоли	Сниженный уровень Т, повышенное содержание СССГ, ПРЛ; нарушение сперматогенеза (олигоспермия)
Экстремальные состояния, стресс	Сниженное содержание Т, ЛГ, ФСГ, нарушение сперматогенеза

Т — тестостерон, Е₂ — эстрадиол, ЛГ — лютеинизирующий гормон, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, ПРЛ — пролактин, СССГ — секс-стероидсвязывающий глобулин, ЭД — эректильная дисфункция.

Некоторые лекарственные препараты, вызывающие расстройства функции репродуктивной системы у мужчин

Андрогены	Гиполипидемические препараты
Эстрогены	Анаболические стероиды
Противоэпилептические средства	Антагонисты Н ₂ -рецепторов
Глюкокортикоиды	Нейролептики
Препараты тиреоидных гормонов	Антидепрессанты
Антиандрогенные препараты	Антагонисты дофамина
Ингибиторы 5 α -редуктазы	Противоопухолевые препараты
Агонисты и антагонисты ГРГ	α - и β -Адреноблокаторы
Блокаторы стероидогенеза	Противотуберкулезные препараты
Снотворные препараты	Наркотические средства

Классификация мужского бесплодия

1. Секреторное бесплодие — нарушение сперматогенеза в различных стадиях
 - Первичный гипогонадизм (поражения самих яичек врожденного или приобретенного характера)
 - Вторичный гипогонадизм (тестикулярная недостаточность в результате снижения секреции гонадотропинов)
2. Экскреторное бесплодие — нарушение семяизвержения
 - Заболевания и пороки развития мочеиспускательного канала и придаточных половых желез
 - Экскреторно-обтурационное (вследствие врожденной или приобретенной обструкции семявыносящих путей)
 - Аспермия
 - Ретроградная эякуляция
3. Иммунное бесплодие
 - Аутоиммунное бесплодие
 - Иммунологическая несовместимость супругов

Обследование пациента с подозрением на мужское бесплодие всегда необходимо начинать с анализа эякулята. Рекомендуется исследовать эякулят после 3—5-дневного воздержания от половой жизни. Для постановки

диагноза бесплодия рекомендуется 3-кратное исследование эякулята с перерывами в один месяц. При секреторном бесплодии имеется нарушение сперматогенеза в виде олигоастеноспермии. При экскреторном бесплодии у пациентов наблюдается анэякуляция (отсутствие эякуляции). При иммунном бесплодии в анализе эякулята может не быть изменений либо обнаруживается агглютинация сперматозоидов.

9.5.1. Секреторное бесплодие

Этиология. Причиной секреторного бесплодия, как это следует из классификации, является первичный или вторичный гипогонадизм.

Причины секреторного бесплодия	
Первичный гипогонадизм	Вторичный гипогонадизм
Генетические аномалии	Нарушения эмбрионального развития гипофиза
Аномалии развития яичек (аплазии, гипоплазии, крипторхизм)	Воспалительные процессы
Инфекции	Травмы, опухоли, облучение гипоталамо-гипофизарной области
Травмы, опухоли яичек	Эндокринопатии
Неблагоприятные факторы внешней среды	Тяжелые системные заболевания

Диагностика. При секреторном бесплодии диагностика не вызывает затруднений, так как всегда имеются нарушения сперматогенеза в виде олиго- или азооспермии. При отсутствии обструкции семявыносящих путей объем яичка хорошо коррелирует с количеством сперматозоидов в эякуляте.

Первичный или вторичный характер гипогонадизма устанавливается на основании данных гормонального исследования (содержание ЛГ, ФСГ, тестостерона), а при необходимости — по результатам стимуляционных функциональных тестов (ГРГ, ХГ). В дальнейшем ведется этиологическая диагностика для установления конкретной нозологии.

Лечение. При наличии у больного варикоцеле, паховой грыжи, водянки оболочек яичка или опухоли показано хирургическое лечение. При наличии генетических нарушений или эмбриональных аномалий развития яичек восстановление фертильности невозможно, проводится только заместительная терапия андрогенами (сустанон, андриол). При наличии инфекции необходимо провести лечение обоих супругов. Однако, как правило, только устранение причин нарушения сперматогенеза не позволяет добиться восстановления фертильности. Это связано с развитием дегенеративных изменений в сперматогенном эпителии. Для ускорения и активизации сперматогенеза требуется дополнительное стимулирующее лечение. С этой целью применяются антиэстрогенные препараты (тамоксифен, клومیфен), способные повышать секреторную активность гипофиза. Применение этих препаратов возможно только у пациентов с положительными результатами теста с клومیфеном (повышение содержания ЛГ и тестосте-

рона в крови после применения кломифена). При удовлетворительном гормональном ответе курс лечения должен продолжаться до 6 мес. При появлении гинекомастии необходимо снизить дозы препаратов или отменить их. В качестве дополнительной стимуляции сперматогенеза у пациентов с нормальным содержанием ЛГ в периферической крови возможно применение препаратов ХГ, которые обладают способностью активизировать секреторную активность клеток Лейдига в яичках. Препарат назначается в стандартной дозе 1500 ЕД 3 раза в неделю в течение 2 мес. Более длительное применение может осложниться образованием антител и снижением гонадотропной функции гипофиза. Иногда для активации сперматогенеза используют андрогены, которые способны подавлять секрецию гонадотропных гормонов и восстанавливать сперматогенез, воздействуя на его заключительную фазу. Курс лечения андрогенами не должен превышать 2—2,5 мес, после чего необходимо сделать 2—3-месячный перерыв, во время которого проводят лечение препаратами ХГ. При недостаточности гонадотропной функции гипофиза применяют гонадотропины и гонадолиберины. Восстановление фертильности возможно только при сохранении резервной андрогенной функции яичек.

9.5.2. Экскреторное бесплодие

Для эндокринолога представляет интерес один из видов экскреторного бесплодия — ретроградная эякуляция («сухой коитус»), которая составляет около 42 % случаев анэякуляции (отсутствие эякуляции) и встречается в рамках диабетической автономной невропатии (у 12 % больных сахарным диабетом I типа).

Клиническая картина. При ретроградной эякуляции (в отличие от асперматизма) у пациентов имеется оргазм, но отсутствует семяизвержение за счет заброса спермы в мочевой пузырь. Последний связан с нарушением работы сфинктера мочевого пузыря, имеющего вегетативную иннервацию, которая страдает при невропатии.

Диагностика. Информативным и простым тестом, подтверждающим наличие ретроградной эякуляции, является анализ мочи на присутствие сперматозоидов после достижения оргазма при половом сношении или мастурбации.

Лечение. Для симптоматического лечения используют селективный α_1 -адреномиметик мидодрин (гутрон). Применяют физиотерапию в виде лазерного и электроимпульсного наружного и эндоуретрального воздействия.

9.5.3. Иммунное бесплодие

Этиология. Иммунное бесплодие может быть результатом иммунной реакции, которая возникает в ответ на поступление в половые пути женщины эякулята, обладающего мощными антигенными свойствами. Конфликту могут способствовать идиосинкразия, несовместимость по системе АВ0, нарушения в состоянии гуморальных и центральных звеньев иммунитета и пр.

Диагностика и лечение. Диагноз устанавливается лишь при обнаружении в крови женщины агглютинирующих и цитотоксических антител к сперматозоидам. В таких случаях рекомендуется использование презервативов (для уменьшения антителообразования), за исключением предполагаемого периода овуляции, а также десенсибилизирующая терапия

в первую половину менструального цикла. Эффективны небольшие дозы (5 мг в сутки) преднизолона в течение 15 дней, который способствует снижению титра агглютинирующих антител.

Диагноз аутоиммунного бесплодия ставится в случае обнаружения в эякуляте у мужчин агглютинации сперматозоидов, нарушения их подвижности и наличия антиспермальных антител (АСАТ). АСАТ представляют собой иммуноглобулины классов G, A, M, которые связываются с поверхностью сперматозоидов и в зависимости от класса и места локализации могут нарушать функциональную активность клеток: обездвиживать сперматозоиды или приводить их к гибели, нарушать взаимодействие сперматозоидов и яйцеклетки. При лечении аутоиммунного бесплодия используют различные подходы. Наиболее часто применяемая кортикостероидная терапия является низкоэффективной. Наилучшие результаты получены при комплексном лечении с применением плазмафереза с одномоментным временным угнетением сперматогенеза андрогенными препаратами. При неэффективности лечения показано проведение экстракорпорального оплодотворения.

9.6. Эндокринные аспекты возрастных изменений мужского организма

Традиционно старение человека ассоциируется со снижением репродуктивной функции организма. У женщин среднего возраста наступление менопаузы характеризует конец репродуктивного периода. Довольно часто снижение уровня половых гормонов у женщин приводит к появлению постменопаузальных расстройств — вегетососудистых и психических реакций, урогенитальных расстройств, а также увеличению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, снижению плотности костной ткани.

В отличие от женщин у мужчин не наблюдается резкого окончания репродуктивной функции. Тем не менее в настоящее время общепризнано, что у мужчин происходит постепенное снижение уровня половых гормонов (в первую очередь тестостерона), начало которого приходится на возраст 30—40 лет. По аналогии с прекращением менструаций у женщин (менопаузой) для обозначения снижения уровня половых гормонов у мужчин был введен термин «андропауза». Тем не менее многими исследователями данный термин отвергается из-за несоответствия явлений, происходящих с возрастом в женском и мужском организмах. В связи с этим был предложен термин «частичная андрогенная недостаточность пожилых мужчин».

П а т о г е н е з. После 30—40 лет у мужчин уровень тестостерона снижается примерно на 1—2 % в год. У мужчин в возрасте 80 лет уровень тестостерона составляет в среднем около 40 % от нормального уровня гормона для мужчины 25-летнего возраста. Кроме того, уровень тестостерона неодинаков у разных людей одного и того же возраста и зависит от многих факторов: образа жизни, наличия сопутствующих заболеваний, вредных привычек, генетических и конституциональных особенностей. Обычно при наличии хронических сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца) уровень тестостерона на 10—15 % ниже, чем у здоровых людей того же возраста, при этом скорость снижения уровня тестостерона у них не отличается от таковой в здоровой популяции.

Снижение уровня тестостерона с возрастом обусловлено рядом факторов. Многими авторами показано, что у пожилых мужчин снижен выброс тестостерона в ответ на введение ХГ, что говорит о первичности поражения функции клеток Лейдига. Это связано как с уменьшением числа клеток

Лейдига вследствие снижения кровоснабжения тестикулярной ткани, так и со снижением на их поверхности числа рецепторов к ЛГ. Тем не менее в отличие от первичного гипогонадизма у молодых мужчин секреция ЛГ часто не повышена и находится в нормальных пределах, что говорит о нарушении механизмов отрицательной обратной связи у пожилых лиц.

Основное количество (более 98 %) тестостерона циркулирует в плазме в связанном состоянии: до 58—60 % — с альбумином, около 40 % — с сексостероидсвязывающим глобулином (СССГ), и только около 1—2 % тестостерона находится в несвязанной, свободной форме. Биологически активными являются свободно циркулирующая фракция и часть гормона, находящаяся в слабой связи с альбумином, в то время как часть тестостерона, связанная с СССР, не проявляет своей биологической активности. При старении происходит повышение уровня СССР и соответственно количества связанного с ним тестостерона. Таким образом, с возрастом уровень биологически активного тестостерона снижается в большей степени, чем уровень общего тестостерона.

У здорового человека секреция тестостерона имеет выраженный циркадный ритм с максимальным уровнем гормона в ранние утренние часы, а минимальным — в 15—17 ч. С возрастом у многих мужчин суточный ритм секреции тестостерона стерт или не выражен совсем. У многих мужчин с возрастом повышается уровень эстрогенов, что приводит к изменению соотношения андрогены/эстрогены в организме и появлению специфичных для этого симптомов (например, гинекомастия). Относительная гиперэстрогения в пожилом возрасте связана с повышенной ароматизацией андрогенов вне гонад.

У мужчин старше 60 лет часто снижен объем эякулята, а также количество сперматозоидов с нормальной морфологией и подвижностью. О снижении сперматогенеза у пожилых лиц свидетельствует и уменьшение числа клеток Сертоли: а также сниженный уровень ингибина и повышенный уровень ФСГ.

Интенсивность описанных изменений в стероидогенезе и в сперматогенезе при старении подвержена значительным индивидуальным колебаниям.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. У многих мужчин в возрасте старше 50—60 лет наблюдаются симптомы, характерные для клинической картины гипогонадизма.

Нужно отметить, что довольно часто интенсивность описанных симптомов не коррелирует с уровнем андрогенов в плазме крови. Тем не менее при андрогензаместительной терапии указанные симптомы прекращаются или выраженность их значительно ослабевает. В диагностике андропаузы необходимо ориентироваться в первую очередь на наличие или отсутствие перечисленных симптомов. Большинство мужчин основное внимание уделяют малейшим признакам изменения способности проведения полового акта, не придавая особого значения другим симптомам. У 40 % больных с выраженными клиническими проявлениями мужского климакса имеется сахарный диабет.

Д и а г н о с т и к а. Важным этапом диагностики андропаузы является определение уровня тестостерона в плазме крови. Определение уровня общего тестостерона рекомендуется производить в 8—9 ч утра, т.е. во время максимальной концентрации гормона в течение суток. В большинстве случаев уровень тестостерона менее 12 нмоль/л расценивается как явный признак гипогонадизма и является показанием к проведению всех дальнейших диагностических этапов. Для этого производится определение содержания гонадотропинов (ЛГ, ФСГ) и пролактина.

Клиническая картина мужского климакса

Мочеполовые расстройства:

- снижение либидо
- эректильная дисфункция
- расстройства оргазма
- снижение фертильности эякулята
- поллакиурия (вне связи с аденомой простаты)

Вегетососудистые расстройства:

- внезапная гиперемия лица, шеи, верхней части туловища
- чувство жара («приливы»)
- колебания уровня артериального давления
- кардиалгии
- головокружение
- чувство нехватки воздуха

Психоэмоциональные расстройства:

- повышенная раздражительность
- быстрая утомляемость
- ослабление памяти и внимания
- бессонница
- депрессивные состояния
- ухудшение общего самочувствия и снижение работоспособности

Соматические расстройства:

- уменьшение количества мышечной массы и силы
- снижение плотности костной ткани
- гинекомастия
- появление или нарастание выраженности висцерального ожирения
- уменьшение количества андрогензависимых волос
- истончение и атрофия кожи

Лабораторные сдвиги:

- снижение уровня общего и свободного тестостерона
- повышение содержания эстрадиола и СССР
- анемия различной степени выраженности
- атерогенные гиперлипидемии

Обнаружение повышенного уровня гонадотропинов, скорее всего, указывает на первичность изменений в яичках, т.е. на первичный гипогонадизм. При обследовании пожилых лиц часто обнаруживается сниженный уровень гонадотропинов в крови, что указывает на нарушение механизма отрицательной обратной связи в системе гипоталамус—гипофиз—яички с возрастом. Последнее у пожилых лиц нередко проявляется и эугонадальным гипогонадизмом, в связи с чем при диагностике андропаузы первостепенное значение имеют клиническая картина и уровень тестостерона в плазме крови, а определение уровня гонадотропинов и пролактина — вспомогательное, имеющее целью исключение гипофизарного генеза гипогонадизма.

Л е ч е н и е. Только в случаях тяжелого течения андропаузы и наличия серьезных жалоб у больного необходимо проводить лечение. Поскольку в основе андропаузы лежат гормональные нарушения, патогенетической является заместительная андрогенотерапия.

По мнению большинства авторов, эффективность терапии андрогенами должна оцениваться в первую очередь по динамике клинических проявлений андропаузы. Показателями эффективности терапии тестостероном и одновременно целями проводимого лечения являются:

- повышение либидо, общей сексуальной удовлетворенности;
- уменьшение выраженности или исчезновение вегетососудистых и психических расстройств;
- при длительном лечении (более 1 года) — повышение плотности костной массы, уменьшение выраженности висцерального ожирения, нарастание мышечной массы;
- лабораторные параметры: повышение уровня гемоглобина или количества эритроцитов, снижение уровня ЛПНП при неизменном уровне ЛПВП.

Несмотря на частый положительный эффект андрогензаместительной терапии, улучшение эректильной функции не должно рассматриваться как цель лечения ввиду ее большей зависимости от состояния периферической нервной системы и сосудов половых органов.

В настоящее время основными препаратами для проведения андрогензаместительной терапии у мужчин являются препараты естественного тестостерона. Одними из первых препаратов для инъекционного применения стали эфиры тестостерона — *тестостерона энантат* и *тестостерона ципионат*. При внутримышечном введении этих препаратов создается депо, из которого препарат высвобождается в кровеносное русло. В течение первых 2—3 дней после введения содержание тестостерона повышается до супрафизиологического уровня, а затем медленно снижается на протяжении последующих 2 нед до субнормальных значений. Положительной стороной этих препаратов является длительность терапевтического действия. Тем не менее резкие изменения уровня тестостерона, зачастую ощущаемые самим пациентом в виде подъемов и снижения либидо, общего самочувствия, эмоционального статуса, являются нежелательными отрицательными качествами данных препаратов. Тестостерона энантат и тестостерона ципионат являются наиболее распространенными препаратами тестостерона в США.

В нашей стране среди препаратов для инъекционного применения наибольшее распространение получил *сустанон-250*. Он представляет собой комбинацию из 4 эфиров тестостерона (тестостерона пропионат, фенилпропионат, изокапроат и деканоат). В связи с тем что у данных эфиров тестостерона имеются различные фармакокинетические свойства (различная скорость всасывания и длительность эффекта), действие сустанона-250 начинается сразу после инъекции и сохраняется в течение последующих 3 нед. Таким образом, адекватным режимом дозирования является внутримышечное введение 1 мл препарата 1 раз в 3 нед.

При приеме внутрь естественный тестостерон не обладает терапевтической активностью из-за практически полной инактивации при первом прохождении через печень. В отличие от него синтезированный эфир — *тестостерона ундеканоат (андриол)* — не подвергается печеночному метаболизму, а всасывается в лимфатическую систему и сохраняет свою активность при пероральном применении. После гидролиза эфира высвобождается тестостерон, который превращается в свои основные метаболиты: 5 α -дигидротестостерон и эстрадиол, обуславливающие полный спектр андрогенной активности тестостерона. Вместе с этим, минуя систему воротной вены и прохождение через печень, тестостерона ундеканоат не оказывает какого-либо гепатотоксического и гепатоканцерогенного действия. В связи

с этим режимом дозировки андриола является 2-кратный прием препарата в течение суток. Доза препарата подбирается индивидуально, обычно 80—120—160 мг в сутки (2—4 капсулы по 40 мг).

Различные *системы пластырей* для наклеивания на кожу мошонки или на кожу открытых частей туловища, а также препараты тестостерона для имплантационного внедрения в подкожную жировую клетчатку в связи с рядом неудобств (зуд и покраснение на месте наложения пластыря и др.) в настоящее время в клинической практике не применяются.

Перспективным препаратом для андрогензаместительной терапии могут быть препараты *дегидроэпиандростерона сульфата* (ДГЭА-С). Известно, что уровень данного надпочечникового андрогена снижается начиная с 20—25 лет. Таким образом, в возрасте 80—90 лет уровень ДГЭА-С не превышает 20 % от уровня гормона, характерного для 20-летнего возраста.

Для достижения положительных эффектов влияния тестостерона на соматические проявления андропаузы необходимо длительное (более 1 года) проведение лечения.

Одним из наиболее актуальных вопросов андрогензаместительной терапии является вопрос о влиянии экзогенно введенных андрогенов на предстательную железу. Основным патогенетическим фактором развития аденомы простаты является внутриклеточное повышение активности 5 α -редуктазы, приводящее к повышению уровня 5 α -дигидротестостерона в клетках предстательной железы, а не повышенный плазменный уровень тестостерона. Многочисленные исследования показали, что назначение терапии андрогенами не приводит к увеличению частоты случаев аденомы простаты и последняя не является противопоказанием для назначения андрогензаместительной терапии. Тем не менее доказанный рак предстательной железы является абсолютным противопоказанием к назначению андрогензаместительной терапии, а выявление рака при лечении — показанием к прерыванию лечения. Другим абсолютным противопоказанием к назначению лечения является рак грудной железы.

9.7. Гинекомастия

Гинекомастия представляет собой доброкачественное увеличение грудных желез у мужчин. Гинекомастия не является самостоятельным заболеванием, а представляет собой симптом других болезней. Истинную гинекомастию необходимо дифференцировать от ложной гинекомастии или липомастии, при которой увеличение грудной железы происходит за счет жировой ткани. При истинной гинекомастии грудные железы увеличиваются в результате гиперплазии долевых млечных протоков и гипертрофии соединительной ткани железы, т.е. макроскопически представляет собой увеличение железистой и стромальной ткани.

Истинная гинекомастия подразделяется на физиологическую (у новорожденных, пубертатная и старческая) и патологическую.

П а т о г е н е з. Основной причиной гинекомастии является абсолютный или относительный избыток эстрогенов. Гинекомастия новорожденных патогенетически связана с циркуляцией в крови избытка плацентарных эстрогенов и редко бывает персистирующей.

Эстрадиол в организме мужчины в очень небольших количествах синтезируется в яичках, однако большая часть образуется путем ароматизации тестостерона в периферических тканях. Эстрон образуется исключительно за счет ароматизации андростендиона и тестостерона в коже, мышечной и

Классификация патологической гинекомастии

- Снижение продукции или эффективности действия тестостерона (первичный и вторичный гипогонадизм)
- Гиперпродукция эстрогенов (опухоли яичек, рак легкого, идиопатическая гиперэстрогения)
- Повышение уровня циркулирующих субстратов и увеличение активности ароматазы (заболевания надпочечников, цирроз и жировая дистрофия печени, прибавка массы тела после истощения, тиреотоксикоз)
- Другие заболевания (печеночно-клеточный рак, хроническая почечная недостаточность)
- Медикаментозная гинекомастия
- Персистирующая пубертатная гинекомастия
- Идиопатическая гинекомастия
- Гиперпролактинемия

жировой тканях. С одной стороны, в пубертатном периоде эффекты эстрогенов могут быть значительно усилены. В ранней фазе пубертатного периода ЛГ стимулирует яички лишь в ночное время и лишь в дальнейшем — на протяжении целых суток. С другой стороны, уровень эстрогенов поддерживается за счет постоянной ароматизации надпочечниковых андрогенов, что обуславливает относительный избыток эстрогенов и развитие юношеской или пубертатной гинекомастии. Последняя является наиболее частым вариантом гинекомастии и встречается у 50—70 % здоровых мальчиков, как правило, в возрасте 13—14 лет.

Патологическая гинекомастия, как это следует из классификации, встречается при многих заболеваниях и синдромах. Гинекомастия может развиваться практически при любой из форм гипогонадизма. При врожденных формах, как правило, происходит избыточная ароматизация надпочечниковых андрогенов при отсутствии или дефиците подавляющего эффекта тестостерона. Наиболее частым вариантом первичного врожденного гипогонадизма, при котором гинекомастия встречается в 50 % случаев, является синдром Клайнфелтера. В этом случае риск развития рака молочной железы увеличивается в 20 раз, что определяет необходимость оперативного вмешательства. Гинекомастия часто встречается при синдромах резистентности к андрогенам (синдром Рейфенштейна). При вторичном гипогонадизме и гиперпролактинемическом гипогонадизме гинекомастия встречается достаточно редко.

Другим патогенетическим вариантом гинекомастии является гиперпродукция эстрогенов. У молодых людей необходимо исключать очень редко встречающиеся эстрогенпродуцирующие опухоли надпочечников, стромально-клеточные опухоли яичек и ЛГ-продуцирующие опухоли гипофиза. У взрослых и пожилых встречаются экстрагонадные и тестикулярные гонцитомы (эмбриональные карциномы, тератоканциномы, хорионкарциномы). Эти опухоли встречаются с частотой 4 на 100 000 мужчин в год. В 80 % случаев они продуцируют хорионический гонадотропин (ХГ) или α -фетопротеин, которые являются маркерами этих опухолей. Гиперпродукция ХГ и эстрогенов может иметь и паранеопластический генез: при раке печени, желудка, поджелудочной железы, легкого.

Гинекомастия часто встречается при хронических системных заболеваниях. Особенно часто она наблюдается при алкогольном циррозе печени.

В данном случае повышенный уровень эстрогенов обусловлен избыточной ароматизацией андростендиона в результате повышения синтеза секс-стероидсвязывающего глобулина (СССГ). Гинекомастия нередко развивается у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе. В данном случае нормализация обмена веществ и гормональных взаимоотношений у пациентов с уремией приводит к так называемому второму пубертату с относительной гиперэстрогенемией. Гинекомастия встречается в 10—40 % случаев при тиреотоксикозе. В качестве патогенетических факторов в данном случае обсуждаются перmissive действие тиреоидных гормонов на рост грудных желез, усиление периферической ароматизации андрогенов, повышение образования андростендиона в коре надпочечников.

Как это следует из классификации, гинекомастия может развиваться при приеме большого числа медикаментов.

Медикаменты, приводящие к развитию гинекомастии

- Гормоны:
 - эстрогены (в том числе эстрогенсодержащие шампуни и лосьоны),
 - андрогены,
 - хорионический гонадотропин,
 - анаболические стероиды.
- Антагонисты тестостерона:
 - кетоконазол,
 - спиронолактон (верошпирон),
 - циметидин, ранитидин,
 - фенитоин,
 - ципротерон (андрокур).
- Средства, воздействующие на ЦНС:
 - трициклические антидепрессанты,
 - диазепам,
 - фенотиазин,
 - фенитоин.
- Туберкулостатики:
 - этионамид,
 - тиациетазон,
 - изониазид.
- Сердечно-сосудистые препараты:
 - резерпин,
 - метилдофа,
 - сердечные гликозиды (дигитоксин, но не дигоксин),
 - антагонисты кальция,
 - амиодарон,
 - ингибиторы АПФ.
- Цитостатики:
 - бусульфан,
 - винкристин,
 - прокарбазин,
 - метотрексат,
 - циклофосфамид.
- Наркотики:
 - марихуана,
 - героин,
 - метадон,
 - амфетамин,
 - алкоголь.

Эстрогенные препараты стимулируют рост грудной железы непосредственно; андрогены превращаются в эстрогены путем периферической конверсии. Спиронолактон метаболизируется в канренон, который является конкурентным антагонистом рецепторов эстрадиола. Циметидин оказывает не только антиандрогенное действие, но и снижает 2-гидроксирование эстрадиола, что приводит к 20 % повышению уровня последнего. Другие препараты вызывают гипогонадизм, воздействуя как ингибиторы синтеза тестостерона (кетоконазол), повреждая клетки Лейдига (цитостатики), вызывая гиперпролактинемия (нейролептики).

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. При гинекомастии новорожденных определяется небольшое увеличение грудных желез. В ряде случаев при этом могут определяться молозивоподобные выделения, что связано с персистирующей гиперпролактинемией. Пубертатная гинекомастия, как уже указывалось, чаще развивается в 14—17 лет. Как правило, гинекомастия протекает бессимптомно или проявляется чувством сдавления и повышенной чувствительностью сосков. Типично концентрическое увеличение грудной железы размером менее 3 см в диаметре, которое определяется как параареолярное уплотнение, ограниченное от окружающей жировой клетчатки. В ряде случаев гинекомастия несет тяжелую психологическую нагрузку для пациента, что может определить показания для оперативного лечения. Как правило (80 % случаев), гинекомастия является двусторонней. При одностороннем процессе возрастает настороженность в отношении злокачественного характера процесса. Гинекомастия в старческом возрасте редко подвергается обратному развитию, однако в отличие от гинекомастии у молодых людей редко представляет косметическую или психологическую проблему. Острое развитие увеличения грудных желез в сочетании с болями, чувством сдавления характерно для злокачественных процессов.

Д и а г н о с т и к а. Простым и весьма информативным исследованием при диагностике и дифференциальной диагностике гинекомастии является УЗИ, которое позволяет дифференцировать истинную гинекомастию от ложной. При первом обследовании больного, кроме того, рекомендуется произвести УЗИ яичек для исключения латентно протекающих опухолевых процессов. При значительном увеличении грудных желез, обнаружении неоднородностей при пальпации, одностороннем процессе показана маммография, которая является наиболее чувствительным методом диагностики опухолей. Для дифференциальной диагностики заболеваний, протекающих с гинекомастией, при лабораторном исследовании может понадобиться определение содержания ХГ, α -фетопротеина, эстрадиола, ЛГ, ФСГ, тестостерона, СССГ, тиреоидных гормонов и ТТГ. При подозрении на синдром Клайнфельтера показано кариотипирование.

Как указывалось, гинекомастия часто является симптомом самостоятельных эндокринных заболеваний, в связи с чем имеет тенденцию к спонтанной ремиссии при лечении этого заболевания и отдельной терапии, как правило, не требует.

Часто для регресса гинекомастии бывает достаточно отмены стимулировавшего ее развитие препарата. Перед назначением любой терапии необходимо исключить опухолевого процесса; операция показана при любом подозрении на опухоль, а также при синдроме Клайнфельтера. При пубертатной гинекомастии размер грудной железы редко превышает 4 см. У 75 % пациентов она регрессирует в течение 2 лет после возникновения, еще у 15 % — на протяжении 3 лет. При увеличении грудной железы более чем до 6 см, особенно в случае наличия фиброзных изменений, как правило, обратного развития процесса не происходит и медикаментозная терапия ма-

Лечение гинекомастии	
Заболевание	Лечение
Пубертатная гинекомастия	Как правило, в лечении необходимости нет: развивается спонтанная ремиссия. При сохранении гинекомастии более 3 лет показана операция
Значительное увеличение грудной железы, фиброзные изменения, болезненность, длительный анамнез	Оперативное лечение
Подозрение на рак грудной железы, синдром Клайнфелтера	Оперативное лечение
Острое развитие болезненной гинекомастии	Симптоматическое лечение антиэстрогенами (тамоксифен 20 мг в день в течение 12 нед) или андрогенами (даназол, андриол)
Гипогонадизм	Заместительная терапия андрогенами (сустанон, андриол)

лоэффективна. Основанием для операции очень часто является требование пациента в связи с косметическими и психологическими неудобствами. Основным показанием для назначения медикаментозной терапии является остро развившаяся и болезненная гинекомастия. Для лечения используют антиэстрогены (тамоксифен, кломифен), слабый андроген даназол.

9.8. Опухоли яичек

Опухоли яичек составляют около 1 % среди всех опухолей. Более 90 % опухолей яичек происходит из герминативных клеток, при этом около 2 % последних расположены экстрагонадально (ретроперитонеально, в средостении, супраселлярно). В 40 % случаев герминативно-клеточные опухоли являются семиномами, в 20–30 % случаев — тератомами, в 20 % случаев — комбинированными опухолями. Наиболее важными негерминативно-клеточными опухолями яичка (3 %) являются лейдигомы, сертолиома и рак сети яичка.

Частота новых случаев опухолей яичка составляет 7 на 100 000 мужчин в год. Опухоли яичек встречаются у мужчин в любом возрасте, но чаще в 20–40 лет. У детей это заболевание встречается редко, чаще всего в первые 3 года жизни. Примерно в 5 % случаев при односторонней опухоли яичка в контралатеральном яичке обнаруживается опухоль *in situ*. Манифестная форма двусторонних опухолей яичек встречается менее чем в 2 % случаев.

Этиология опухолей яичек не установлена, однако известно, что опухоли яичек в 10 и более раз чаще возникают при наличии в анамнезе крипторхизма.

Клиническая картина. Наиболее типичным клиническим симптомом опухоли яичка является болезненное образование в мошонке при пальпации. Реже встречается болезненная припухлость яичка, которую необходимо дифференцировать от эпидидимита. Затрудняют диагностику варикоцеле и водянка яичка. В любом случае безболезненное увеличение яичка или уплотнение его ткани подозрительно на опухоль. Симптомы метастазирования и роста метастазов могут выявляться еще до увеличения

Классификация гормонально-активных опухолей яичка	
Опухоль	Симптомы
Аденома или карцинома из клеток Лейдига (лейдигома)	Преждевременное половое развитие, феминизация либо отсутствие симптомов
Опухоль из клеток Сертоли (сертолиома, андробластома, семинома)	Феминизация либо отсутствие симптомов
Опухоль из эктопированной в яичко ткани надпочечника	Обычно проявления, связанные с ростом опухоли

первичной опухоли до пальпируемых размеров. Эндокринологи, как правило, встречаются с гормонально-активными или гормонально-зависимыми опухолями.

Ранним клиническим симптомом опухоли яичка может стать гинекомастия. Лейдигомы, как правило, секретируют андрогены, что ведет к преждевременному половому развитию, хотя в некоторых случаях наблюдается и повышенная секреция эстрогенов, обуславливающая феминизацию. Сертолиома обычно проявляется билатеральной гинекомастией. В плазме крови изменяется соотношение содержания эстрогенов и андрогенов. Нередко опухоли яичек (чаще двусторонние) пальпаторно выявляются при отсутствии лечения или неадекватном подборе терапии при врожденной дисфункции коры надпочечников у мальчиков, чаще при сольтеряющей форме. В целом лейдигомы и сертолиома характеризуются относительно доброкачественным течением по сравнению с герминативно-клеточными опухолями яичек.

Д и а г н о с т и к а. Маркерами опухолей яичек являются α -фетопротеин, хорионический гонадотропин (ХГ) и лактатдегидрогеназа. При гормонально-активных опухолях определяются высокие уровни андрогенов и/или эстрогенов.

Л е ч е н и е всех видов опухолей хирургическое. При злокачественных новообразованиях оперативное вмешательство необходимо сочетать с химиотерапией или облучением. Прогноз у пациентов с лейдигомами обычно хороший, хотя известны случаи появления метастазов через 10 лет после хирургического лечения. Однако при наличии метастазов пациенты могут прожить много лет. Опухоли из эктопированной в яичко ткани надпочечника обычно регрессируют при назначении глюкокортикоидов.

9.9. Психосексуальные нарушения

Психосексуальное развитие человека начинается с первых месяцев жизни, завершается к 26 годам и определяет формирование полового самосознания, полового поведения человека в обществе и его психосексуальную ориентацию. Выделяют 3 этапа психосексуального развития.

1 этап — формирование полового самосознания (1—5 лет). Осознание своей половой принадлежности к женскому или мужскому полу происходит под влиянием микросоциальной среды, но детерминировано половой дифференцировкой мозга в пренатальном периоде. В этом возрасте дети узнают об отличии в строении тела и половых органов у мальчиков и девочек, играют в «доктора», демонстрируют половые органы друг другу.

II этап — формирование стереотипа полового поведения (5—12 лет). На этом этапе происходит выбор половой роли. Для формирования адекватной половой роли у ребенка большое значение имеет правильное половое поведение родителей. Родители, их взаимоотношения на этом этапе являются объектом пристального внимания и подражания.

III этап — формирование психосексуальных ориентаций (12—26 лет). Этот этап охватывает два возрастных периода — пубертатный и переходный. Происходит последовательное формирование платонического, эротического и сексуального либидо. При нарушении нормального протекания этапов психосексуального развития возможно возникновение психосексуальных нарушений.

Классификация психосексуальных нарушений		
<i>Нарушение темпов и сроков психосексуального развития (ПСР)</i>	<i>Нарушения психосексуальных ориентаций</i>	<i>Нарушения половой аутоидентификации</i>
Задержки ПСР Преждевременное ПСР	Нарциссизм Экспозиционизм Трансвестизм Гомосексуализм Геронтофилия Педофилия и др.	Транссексуализм

Наиболее частым вариантом психосексуальных нарушений является **задержка психосексуального развития**, которая заключается в отставании сроков становления сексуальности от возраста ребенка. Выделяют 3 варианта задержки ПСР. *Соматогенные задержки* возникают на фоне тяжелых нарушений эндокринной системы, которые приводят к асексуальности. *Психогенные задержки* обусловлены нарушениями в становлении психики и могут наблюдаться при общем отставании психического развития. *Социогенные задержки* наблюдаются при гармоничном психофизическом развитии и вызваны неправильным половым воспитанием педагогов и родителей, считающих все связанное с полом чем-то порочным и из лучших побуждений прививающих ребенку эти установки. Воспитание детей в условиях гиперопеки ведет к расстройствам коммуникации со сверстниками, отсутствию достаточной информации о половой жизни и задержкам ПСР.

В клинической картине при задержках ПСР у мужчин нередко преобладают анэякуляторные расстройства, заключающиеся в отсутствии семяизвержения, несмотря на значительную длительность половых актов.

Лечение задержки ПСР не следует начинать со стимулирующей и гормональной терапии, направленной на нормализацию полового акта. В патогенезе задержки ПСР играют роль психологические нарушения, поэтому основное значение имеют психотерапевтическая коррекция, обучение стереотипам полового поведения.

Преждевременное психосексуальное развитие (ППР) представляет собой раннее становление сексуальности, опережающее средние возрастные нормы и половое созревание. В качестве основных причин преждевременного ПСР, так же как и при задержках, выступают соматические, психические и микросоциальные факторы. Если ведущим механизмом психосексу-

альных задержек является торможение полового развития в сочетании с общим снижением гормонального фона, то в патогенезе преждевременного ПСР гормональные влияния имеют несравненно меньшее значение. Среди соматических причин ППР главную роль играет врожденное или раннее поражение глубоких структур мозга, проявляющееся снижением порогов возбудимости нервных образований, обеспечивающих эякуляцию и оргазм. К преждевременному ПСР может приводить различная психическая патология, прежде всего «ядерные» психопатии и эндогенные процессы, которые приводят к ранней фиксации интереса детей на сексуальной сфере. К социогенным причинам преждевременного ПСР относятся пробуждение и формирование сексуальности вследствие иногда однократного, но чаще методичного и достаточно длительного растления и соращения детей подростками или взрослыми, обычно теми, кто не может адекватно реализовать свое половое влечение. Одним из проявлений преждевременного ПСР является ранняя допубертатная мастурбация.

Транссексуализм представляет собой врожденное заболевание, при котором имеется стойкое осознание своей принадлежности к противоположному полу, несмотря на правильное (соответствующее генетическому полу) формирование гонад, уrogenитального тракта и вторичных половых признаков. Выделяют женский транссексуализм, при котором генетический и биологический пол женский, а пациентка ощущает себя в мужском поле, и мужской транссексуализм, при котором пациент с кариотипом 46 XY и мужскими половыми органами ощущает себя женщиной.

Распространенность транссексуализма составляет от 1 до 35 случаев на 100 000 населения. Мужской транссексуализм, по данным зарубежной литературы, преобладает над женским в соотношении 3:1, однако в нашей стране по непонятным пока причинам имеется прямо противоположное соотношение.

В основе транссексуализма лежат грубые нарушения дифференцировки структур мозга, ответственных за половое поведение, которые являются биологической основой так называемого полового центра, ответственного за формирование чувства половой принадлежности (половой аутоидентификации). Ранее существовало мнение, что в основе транссексуализма лежит избыточная секреция гормонов противоположного пола, в связи с чем даже предпринимались попытки лечения транссексуализма половыми гормонами, соответствующими генетическому полу. Однако проведенные гормональные обследования больных показали, что при транссексуализме нет нарушений секреции половых гормонов. До сих пор существует утверждение о том, что транссексуализм возникает при попытках воспитывать ребенка в другом поле, однако они также не имеют под собой никакой основы, поскольку половое поведение детерминировано половой дифференцировкой мозга, которая происходит еще в пренатальном периоде.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. В клинической картине транссексуализма на первый план выступают нарушения поведения, обусловленные ощущением принадлежности к другому полу, которые можно заметить уже в возрасте 2—3 лет. Такие дети называют себя именами противоположного пола, добиваются права носить нейтральную в половом отношении одежду, но ставят целью ношение одежды противоположного пола, предпочитают игрушки противоположного пола (девочки играют в машинки, а мальчики в куклы и т.п.). Интересно, что до периода полового созревания в детских коллективах их воспринимают в соответствии с их поведением: так, девочка-транссексуал нередко является «предводителем» среди мальчиков, а

Рис. 9.4. Внешний вид больного с мужским транссексуализмом.

Кариотип — 46XY. Состояние после хирургической коррекции гениталий (вагинопластика) и терапии эстрогенами.

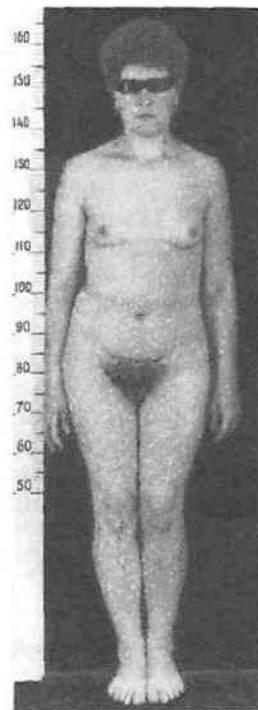
мальчик-транссексуал — любимой «подружкой» среди девочек, которой наравне с другими подружками доверяют все секреты. Критическим при транссексуализме является пубертатный период, когда достигает максимума развития вторичных половых признаков, происходит формирование полового влечения, резко нарастает ощущение жизни в чужом, ненавистном теле. Крайне обостренно воспринимается развитие половых органов и вторичных половых признаков, которые свидетельствуют о принадлежности к «чуждому» телу. Больные начинают ненавидеть это тело, стесняются раздеваться в присутствии посторонних, тщательно стараются спрятать половые органы. Так, девушки бинтуют молочные железы, юноши фиксируют половой член к промежности с помощью бинтов. Нередки случаи, когда отчаявшиеся больные с мужским транссексуализмом решаются на самооскопление: ампутацию полового члена или полную кастрацию.

Формирование полового влечения соответствует половому самосознанию, т.е. у женщин с мужской аутоидентификацией оно направлено к женщинам, а у мужчин с женской аутоидентификацией — к мужчинам, что воспринимается как гомосексуальное влечение, однако по сути таким не является, так как соответственно половому самосознанию направлено на противоположный пол.

При обследовании больных с транссексуализмом кариотип соответствует биологическому полу без изменения числа и структуры хромосом. Содержание гормонов (ЛГ, ФСГ, пролактин, кортизол, 17-гидроксипрогестерон, эстрадиол, тестостерон) в пределах возрастной нормы биологического пола. Интересен факт достаточно частого обнаружения у нелеченых больных с мужским транссексуализмом в анализах спермограммы олигоастеноспермии.

Д и а г н о с т и к а. Диагноз транссексуализма устанавливается после проведения психиатрической экспертизы. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с заболеваниями, имеющими сходные клинические проявления, которые могут наблюдаться при шизофрении, эндогенных психозах, органических повреждениях мозга. Иногда для легализации своей половой ориентации гомосексуалисты требуют проведения лечения, направленного на смену пола. Если в таких случаях проводится операция, в дальнейшем наступает разочарование, поскольку прооперированный гомосексуалист перестает интересоваться своих половых партнеров.

Л е ч е н и е. Терапия транссексуализма подразумевает смену паспортного пола, хирургическую коррекцию гениталий (фаллопластика и мастэктомия в случае женского транссексуализма, вагинопластика в случае мужского транссексуализма) и гормональную терапию. Гормональную терапию необходимо начинать минимум за 6 мес до проведения хирургической кор-



рекции гениталий. При мужском транссексуализме гормональная терапия проводится в два этапа. На первом этапе (до операции) терапия направлена на подавление мужских вторичных половых признаков и феминизацию организма. Используется комбинированная терапия эстрогенами (этинил-эстрадиол) и антиандрогенными препаратами (ципротерон). Второй этап заключается в проведении гонадэктомии после хирургической коррекции гениталий (рис. 9.4). Гормональная терапия на этом этапе, помимо поддержания вторичных половых признаков, направлена на предотвращение развития клинической картины посткастрационного синдрома и носит заместительный характер. Эстрогенные препараты подбираются индивидуально под контролем уровня гонадотропинов и эстрогенов в плазме крови. Лечение женского транссексуализма включает смену паспортного пола, хирургическую коррекцию гениталий (фаллопластику), которая проводится в несколько этапов, мастэктомию и гормональную терапию.

Гормональная терапия проводится препаратами мужских половых гормонов — андрогенов. До проведения хирургической коррекции гениталий, включающей проведение овариэктомии и ампутации матки, критерием эффективно проводимой андрогенотерапии может служить прекращение менструаций.

10.1. Классификация сахарного диабета

Сахарный диабет (СД, diabetes mellitus) — системное гетерогенное заболевание, обусловленное абсолютным (I тип) или относительным (II тип) дефицитом инсулина, который вначале вызывает нарушение углеводного обмена, а затем всех видов обмена веществ, что в конечном итоге приводит к поражению всех функциональных систем организма.

Сахарным диабетом в общей сложности страдают 6,6 % населения, в России — 5 %. В промышленно развитых странах мира каждые 10—15 лет число больных СД в среднем возрастает в 2 раза. У 11,2 % населения западных индустриальных стран определяется нарушение толерантности к глюкозе (НТГ); ежегодно у 1—5 % из них развивается СД II типа (СД-II).

Классификация сахарного диабета (ВОЗ, 1985)

А. Клинические классы

I. Сахарный диабет

1. Инсулинзависимый СД (СД I типа, СД-I)
2. Инсулиннезависимый СД (СД II типа, СД-II):
 - а) СД-IIa без ожирения
 - б) СД-IIb с ожирением
3. СД, связанный с недостаточностью питания:
 - а) фиброкалькулезный панкреатический СД
 - б) панкреатический СД, связанный с белковой недостаточностью
4. Другие типы СД, связанные с определенными состояниями и синдромами:
 - а) СД, связанный с заболеваниями поджелудочной железы (панкреатит, гемохроматоз, резекция поджелудочной железы)
 - б) СД, связанный с эндокринными заболеваниями (синдром Кушинга, акромегалия, тиреотоксикоз, гиперальдостеронизм, феохромоцитомы, глюкагонома)
 - в) СД, вызванный приемом лекарственных и токсических веществ (глюкокортикоиды, тиазидовые диуретики, катехоламины, фенотиазин, аллоксан, стрептозотцин)
 - г) СД, связанный с аномалиями инсулина и его рецепторов
 - д) СД, связанный с генетическими синдромами (Альстрема, Вернера, DIDMOAD, Коккейна, Лоренса—Муна—Билля, Прадера—Вилли, Клайнфелтера, липоатрофический СД, гликогенозы, муковисцидоз, атаксия Фридрейха, хорея Гентингтона и др.).

II. Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ)

1. НТГ у лиц с нормальной массой тела
2. НТГ у лиц с ожирением
3. НТГ, связанное с определенными заболеваниями и синдромами

III. Гестационный СД

Б. Классы статистического риска (лица с нормальной толерантностью к глюкозе, но со значительно повышенным риском развития СД)

1. Лица с предшествовавшим НТГ
2. Лица с потенциальным НТГ

СД-I и СД-II представляют собой две разные нозологические формы (этиологически, патогенетически, клинически, а также в отношении лечебных подходов). Ключевым патогенетическим звеном, которое их объединяет, является развитие при обоих типах СД синдрома хронической гипергликемии (табл. 10.1).

Т а б л и ц а 10.1. Сравнительная характеристика основных типов СД

Тип СД	СД-I	СД-II
Синоним	Ювенильный СД, инсулинзависимый СД	СД взрослых, СД тучных, инсулиннезависимый СД
Возраст	Обычно до 30 лет (два пика заболеваемости: 14 и 25 лет)	Обычно после 40 лет
Генетические данные	Ассоциация с гаплотипами HLA, конкордантность у однояйцевых близнецов — 40 %	Ассоциация с гаплотипами HLA отсутствует, конкордантность у однояйцевых близнецов — 95—100 %
Масса тела	Ожирение отсутствует	Ожирение в 80 % случаев
Течение	Часто внезапное начало; в 5—15 % случаев манифестирует кетоацидозом	Развивается постепенно, часто субклинически. Поздние осложнения часто выявляются уже при постановке диагноза
Лечение инсулином	Жизненно необходимо	Обычно не требуется

СД-I страдают 0,25 % людей в возрасте до 20 лет. Дети составляют 54 % всех больных СД-I. Эта форма СД также обозначается как юношеский СД или инсулинзависимый СД (ИЗСД). Понятие «инсулинзависимость» не эквивалентно понятию «инсулинотерапия», а означает, что инсулин этим больным жизненно необходим. С одной стороны, в его отсутствие неизбежно развитие кетоацидоза, а в дальнейшем — кетоацидотической комы. Инсулин у этих пациентов не вырабатывается или синтезируется в ничтожных количествах. С другой стороны, многие больные, страдающие инсулиннезависимым СД (ИНСД), получают инсулин, несмотря на то, что у них часто не только сохраняется остаточная секреция инсулина, но его уровень превышает таковой у здоровых лиц. У таких больных инсулинотерапия изначально определяется инсулинорезистентностью. Если такие пациенты не получают инсулин, их состояние ухудшается, появляются симптомы декомпенсации СД. Однако кетоацидоз у них не развивается, а введение инсулина, как правило, не является экстренно необходимым мероприятием. Другой категории больных СД-II инсулин назначается после многолетней терапии таблетированными сахаропонижающими препаратами (ТСП), когда происходит истощение β -клеток и развивается абсолютный дефицит инсулина.

СД-II — наиболее частая форма СД — развивается на фоне генетической предрасположенности и особенностей образа жизни. СД-II также обозначается как диабет взрослых, или инсулиннезависимый СД (ИНСД).

Если патогенез СД-I представляется достаточно понятным: аутоиммунная деструкция β -клеток панкреатических островков с развитием абсолютной недостаточности инсулина, то для патогенеза СД-II известны только основные звенья. СД-II патогенетически гетерогенен, клиническое течение значительно варьирует. Согласно классификации, выделяют СД-IIa и СД-IIb. В 90 % случаев СД-II сочетается с *ожирением* (СД-IIb), при этом в патогенезе этого подтипа заболевания доминирует инсулинорезистентность, и его компенсацию длительное время удается поддерживать с помощью ТСП, диеты и расширения физических нагрузок. Предстадией СД-IIb является метаболический синдром (см. раздел 10.5) с инсулинорезистентностью на фоне гиперинсулинемии и ожирения. Если и возникает необходимость назначения инсулинотерапии таким пациентам, то лишь в поздних стадиях заболевания, а также временно при развитии острых осложнений и выраженной декомпенсации.

СД-II без ожирения (СД-IIa) обычно манифестирует после 40 лет, при нем еще сохраняется остаточная секреция инсулина, которую в течение ряда лет удается стимулировать производными сульфонилмочевины. С помощью диеты и физических нагрузок чувствительность к инсулину повышается. Показаниями для начала инсулинотерапии являются нарастающая общая слабость, высокий уровень глюкозы в крови, несмотря на назначение максимальных доз ТСП, снижение уровня С-пептида и иммунореактивного инсулина. В эту группу нередко попадают больные с так называемым медленно прогрессирующим СД-I, или латентным аутоиммунным диабетом взрослых (LADA — англ. latent autoimmune diabetes of adults).

Больные MODY (англ. maturity onset type diabetes of the young — диабет взрослого типа у молодых) составляют 2 % от всех больных СД-II. Это ИНСД людей молодого возраста или ранний СД-II. MODY наследуется аутосомно-доминантно, риск развития у детей составляет 50 %. Часто обнаруживается точечная мутация в гене глюкокиназы на 7-й хромосоме. Заболевание манифестирует, как правило, между 10 и 25 годами. У больных MODY ожирение наблюдается крайне редко. Большинство описанных случаев заболевания приходится на представителей африканской расы (жители Южной Африки, афроамериканцы). В отличие от СД-I при MODY микрососудистые осложнения у больных развиваются достоверно реже и позже.

СД, связанный с недостаточностью питания, или «тропический» диабет, представлен двумя формами: *фиброкалькулезный панкреатический диабет* (ФКПД) и *панкреатический диабет*, связанный с белковой недостаточностью (ПДБН). Первая форма этого типа сахарного диабета преобладает в Южной Индии, Кении, Танзании, а вторая — в Бразилии, на Ямайке и Мадагаскаре. В патогенезе обоих указанных вариантов СД большое значение придается употреблению в пищу корнеплодов различных форм кассавы (тапиока, маниока), которые являются основным источником углеводистой пищи для населения этих регионов. Для достижения компенсации ФКПД и ПДБН больные нуждаются в инсулинотерапии, однако склонности к кетоацидозу, как правило, не отмечается.

Другие типы СД (менее 1 % всех случаев СД), связанные с некоторыми состояниями и синдромами, обычно объединяются в понятие «вторичный СД» и подробно перечислены в классификации. Лечение основного

заболевания или ликвидация причины, которые привели к развитию СД, обычно смягчает его проявления, а в некоторых случаях способствует излечению.

Нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) — состояние углеводного обмена, отличающееся от нормы, но не достигшее значений, установленных для СД. Независимо от условий, при которых НТГ была выявлена (стрессовая ситуация, беременность, панкреатит, заболевания эндокринной системы и пр.), угроза развития СД в дальнейшем очень высока. Более чем у 25 % лиц зрелого возраста с НТГ и ожирением в течение ближайших 5 лет развивается СД-II. У детей и молодых пациентов с нормальной массой тела и НТГ, особенно при наличии положительных иммуногенетических маркеров СД-I, имеется высокий риск развития последнего.

СД беременных (гестационный СД) обусловлен нарушением толерантности к глюкозе, возникающей во время беременности и обычно проходящей после родов. Гестационный СД наблюдается в среднем у 2 % беременных и, как правило, развивается в середине II триместра. Подавляющее большинство пациенток имеют избыток массы тела и отягощенный по СД-II анамнез; более чем у 50 % из них в течение последующих 15 лет манифестирует СД-II. Лечение гестационного СД обычно сводится к назначению низкокалорийной диеты, расширению режима физических нагрузок, однако около трети пациенток нуждаются в назначении инсулинотерапии.

К классам статистического риска относится категория лиц, у которых есть угроза развития того или иного типа СД. У лиц с **предшествующим НТГ** в анамнезе риск развития СД выше, чем в общей популяции. У лиц с **потенциальным НТГ**, несмотря на нормогликемию, риск возникновения СД достоверно выше, как и в предыдущей группе. К данной группе риска развития СД относятся прежде всего лица с высоким титром антиостровковых антител, имеющих HLA-идентичных сибсов, страдающих СД-I. Кроме того, к данному классу статистического риска относятся дети, родившиеся с массой тела более 4,5 кг, и их матери, а также больные, страдающие панкреатитом или метаболическим синдромом.

Приведенная классификация СД, принятая ВОЗ в 1985 г., используется в клинической практике, но при этом не лишена недостатков. В первую очередь эта классификация строится не на этиологическом или патогенетическом принципе, а с учетом клинических и даже лечебных подходов к СД. Подразделение диабета на инсулинзависимый и инсулиннезависимый отражает не этиологию и патогенез заболеваний, а абсолютную в момент диагностики необходимость использования инсулина при том или ином типе СД. Кроме того, как неоднократно указывалось, СД-I и особенно СД-II — клинически и патогенетически не однородные заболевания, что в представленной классификации практически не учитывается.

Расширение знаний о СД как о патогенетически гетерогенном заболевании, а также выяснение этиологии и расшифровка отдельных генетических дефектов, лежащих в основе некоторых вариантов СД, позволили в 1997 г. Американской диабетологической ассоциации предложить новую классификацию СД, принятую в 1999 г. ВОЗ.

В новой классификации СД предложено не использовать термины «инсулинзависимый» и «инсулиннезависимый», оставив только названия «сахарный диабет I и II типа». Это связано с тем, что до последнего времени основанием для установления типа диабета мог использоваться сам факт назначения пациенту инсулина, а не патогенез заболевания.

Этиологическая классификация сахарного диабета (ВОЗ, 1999)

- I. Сахарный диабет I типа (деструкция β -клеток, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности)
 - A. Аутоиммунный
 - B. Идиопатический
- II. Сахарный диабет II типа (от преимущественной резистентности к инсулину с относительной инсулиновой недостаточностью до преимущественного секреторного дефекта с инсулиновой резистентностью или без нее)
- III. Другие специфические типы
 - A. Генетические дефекты β -клеточной функции
 - 1. MODY-3 (хромосома 12, ген HNF-1 α)
 - 2. MODY-2 (хромосома 7, ген глюкокиназы)
 - 3. MODY-1 (хромосома 20, ген HNF-4 α)
 - 4. Митохондриальная мутация ДНК
 - 5. Другие
 - B. Генетические дефекты в действии инсулина
 - 1. Резистентность к инсулину типа A
 - 2. Лепречаунизм
 - 3. Синдром Рабсона—Менденхолла
 - 4. Липоатрофический диабет
 - 5. Другие
 - C. Болезни экзокринной части поджелудочной железы
 - 1. Панкреатит
 - 2. Травма/панкреатэктомия
 - 3. Неоплазии
 - 4. Кистозный фиброз
 - 5. Гемохроматоз
 - 6. Фиброкалькулезная панкреатопатия
 - D. Эндокринопатии
 - 1. Акромегалия
 - 2. Синдром Кушинга
 - 3. Глюкагонома
 - 4. Феохромоцитома
 - 5. Тиреотоксикоз
 - 6. Соматостатинома
 - 7. Альдостерома
 - 8. Другие
 - E. Сахарный диабет, индуцированный лекарствами и химикатами
 - 1. Вакор
 - 2. Пентамидин
 - 3. Никотиновая кислота
 - 4. Глюкокортикоиды
 - 5. Тиреоидные гормоны
 - 6. Диазоксид
 - 7. Агонисты α -адренорецепторов
 - 8. Тиазиды
 - 9. Дилантин
 - 10. α -Интерферон
 - 11. Другие
 - F. Инфекции
 - 1. Врожденная краснуха
 - 2. Цитомегаловирус
 - 3. Другие

G Необычные формы иммуноопосредованного диабета

1. «Stiff-man»-синдром (синдром обездвиженности)
2. Аутоантитела к рецептору инсулина
3. Другие

Н. Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с диабетом

1. Синдром Дауна
2. Синдром Клайнфелтера
3. Синдром Тернера
4. Синдром Вольфрама
5. Атаксия Фридрейха
6. Хорея Гентингтона
7. Синдром Лоренса—Муна—Бидля
8. Миотоническая дистрофия
9. Порфирия
10. Синдром Прадера—Вилли
11. Другие

IV. Гестационный сахарный диабет**10.2. Симптоматика сахарного диабета**

При СД можно выделить две принципиальные группы симптомов. К первой группе относятся общие для всех типов СД симптомы, патогенетически связанные с гипергликемией. Такими симптомами являются жажда, полиурия, кожный зуд, склонность к инфекционным процессам. Эти же симптомы следует рассматривать как признаки декомпенсации СД на фоне неадекватной сахаропонижающей терапии. Ко второй группе симптомов относятся специфические для СД-I и СД-II признаки. СД-II, как правило, характеризуется более мягким течением. Перечисленные симптомы выражены умеренно, а нередко вообще отсутствуют, и диагноз устанавливается случайно при рутинном исследовании уровня гликемии. Для СД-II в целом не характерна общая слабость; пациенты, как правило, сохраняют хорошую трудоспособность, у них нормальный, а чаще повышенный аппетит. Нередко диагноз СД-II устанавливается дерматологами (хронические гнойничковые процессы, липоидный некробиоз, слизисто-кожный кандидоз, фурункулез), урологами (хронические инфекции мочевых путей), окулистами (хронический конъюнктивит, катаракта), гинекологами (вагинальный зуд, неспецифические воспалительные заболевания половых органов, дисменорея). Как указывалось, в большинстве случаев пациенты имеют избыточную массу тела или ожирение, заболевание манифестирует после 40 лет, имеется позитивный семейный анамнез по СД-II.

Для СД-I специфичными являются жалобы на похудание (нередко значительное), выраженную слабость, снижение работоспособности, сонливость. В начале заболевания иногда отмечается повышенный аппетит, который затем может сменяться анорексией на фоне развития кетоацидоза. Последний характеризуется появлением запаха ацетона (или фруктового запаха) изо рта, тошнотой, рвотой, нередко болями в животе (псевдоперитонит), тяжелым обезвоживанием и заканчивается развитием коматозного состояния (кетоацидотическая кома). Патогенетически указанные симптомы связаны с абсолютным дефицитом инсулина в организме.

СД-I, как правило, манифестирует остро, анамнез заболевания в большинстве случаев составляет несколько месяцев. В ряде случаев первым проявлением СД-I является прогрессирующее нарушение сознания вплоть до комы на фоне сопутствующих заболеваний, как правило, инфекционных или острой хирургической патологии.

Симптомы, характерные для СД-I, в ряде случаев встречаются и при СД-II (см. раздел 10.1). При СД-II симптомы формирования абсолютного дефицита инсулина (похудание, слабость, проходящий запах ацетона изо рта) могут появляться после длительного периода удовлетворительной компенсации заболевания с помощью ТСП. Поскольку терапию инсулином рано или поздно начинают получать не менее 30 % пациентов с СД-II, в настоящее время рекомендуется ограничивать использования терминов «ИЗСД» и «ИНСД» и преимущественно указывать тип СД-I или СД-II.

При СД выделяют две группы осложнений: острые и хронические. Острые осложнения СД специфичны для разных типов заболевания. Для СД-I специфична кетоацидотическая кома. При инсулинпотребном СД-II может развиваться проходящий кетоз, но кетоацидотическая кома в силу всегда имеющейся собственной продукции инсулина практически не развивается. Гиперосмолярная кома — редкое, но специфичное осложнение СД-II. Гипогликемия и гипогликемическая кома могут осложнять сахаропонижающую терапию обоих типов СД.

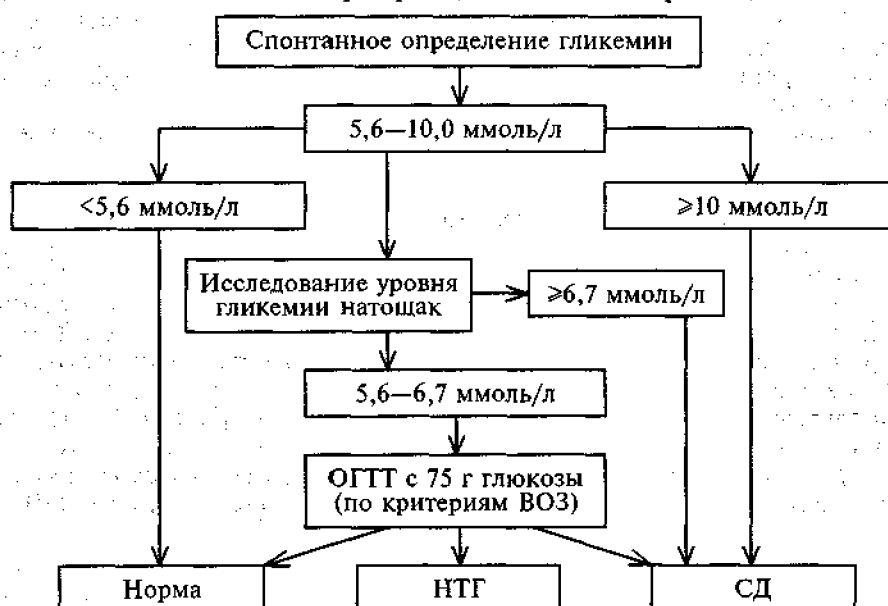
Поздние осложнения развиваются при обоих типах СД, при этом они неспецифичны. Клинически выделяют 5 основных поздних осложнений СД: макроангиопатию (атеросклероз крупных артерий), нефропатию, ретинопатию, нейропатию и синдром диабетической стопы.

Неспецифичность поздних осложнений для отдельных типов СД определяется тем, что их основным патогенетическим звеном является хроническая гипергликемия, имеющаяся при всех типах СД. Поэтому принципиальна длительность течения заболевания в условиях неудовлетворительной компенсации. На момент манифестации СД-I поздние осложнения у пациентов практически никогда не встречаются, развиваясь через годы и десятилетия в зависимости от качества проводимой терапии. При СД-II, напротив, поздние осложнения часто выявляются уже на момент установления диагноза. Во-первых, это связано с тем, что до установления диагноза СД-II может на протяжении многих лет протекать субклинически. Во-вторых, атеросклероз, клинически проявляющийся макроангиопатией, имеет много общих с СД звеньев патогенеза. Таким образом, заболевания могут манифестировать параллельно.

10.3. Лабораторная диагностика сахарного диабета

Ключевым критерием в диагностике СД является уровень глюкозы крови (гликемия), в частности уровень гликемии натощак. Глюкозурия как отдельно взятый показатель для постановки диагноза СД использоваться не должна. Ее уровень определяют лишь для контроля за лечением. Разница между содержанием глюкозы в венозной и капиллярной крови может достигать 2,2 ммоль/л, что связано с утилизацией глюкозы в тканях. Натощак уровень глюкозы в цельной венозной крови соответствует ее уровню в цельной капиллярной. После приема пищи или пероральной нагрузки глюкозой ее уровень в венозной крови примерно на 1,1 ммоль/л ниже, чем в капиллярной. Содержание глюкозы в плазме примерно на 0,84 ммоль/л выше, чем в цельной крови. Если приводятся данные об уровне гликемии

Схема 10.1. Лабораторная диагностика сахарного диабета



без дополнительных оговорок, то речь, как правило, идет о содержании глюкозы в цельной капиллярной крови.

Чтобы поставить диагноз СД при наличии клинических проявлений, достаточно один раз обнаружить повышение уровня глюкозы в крови более 10 ммоль/л в произвольное время. Дополнительного обследования в этих случаях не требуется. Аналогичным образом диагноз СД устанавливается, если при двукратном исследовании уровень глюкозы в крови натощак больший или равный 6,7 ммоль/л. Для случаев обнаружения пограничных значений разработан следующий диагностический алгоритм, включающий оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ), рекомендованный для ситуаций, когда определяются пограничные значения уровня гликемии натощак, а также для диагностики НТГ (схема 10.1, табл. 10.2).

Таблица 10.2. Интерпретация ОГТТ (ВОЗ, 1985)

Время	Уровень глюкозы в крови, ммоль/л		
	норма	НТГ	СД
Утром натощак	<6,7	≤6,6	≥6,7
Через 2 ч	<7,8	7,8–11,1	≥11,1

Протокол ОГТТ

1. Перед тестом 12-часовое голодание (проводится утром натощак).
2. В течение 3 дней перед тестом питание должно быть нормальным, с достаточным содержанием углеводов.
3. За 3 дня до теста отменяются тиазидные диуретики, контрацептивы и глюкокортикоиды.
4. Определение уровня гликемии натощак.

5. Выпивают 75 г глюкозы в 250—300 мл воды в течение 5 мин (для детей — 1,75 г глюкозы на 1 кг массы тела, но не более 75 г).
6. Уровень гликемии определяется через 2 ч (дополнительно через 1 ч).
7. Умеренная физическая активность (без нагрузок, но и не постельный режим).

ОГТТ может оказаться ложноотрицательным, т.е. гликемия будет в пределах нормы даже при имеющемся СД, когда наблюдаются любые формы нарушения всасывания, а также при редуцированной диете и интенсивной физической нагрузке накануне проведения теста. Тест может оказаться ложноположительным, когда во время нагрузки глюкозой соблюдается постельный режим. Дезинфицирующие средства, используемые перед забором крови, завышают цифры гликемии при некоторых методиках ее определения за счет содержания алкоголя. Первую каплю крови нужно вытереть, ее не используют для определения уровня глюкозы.

Выраженную гипергликемию можно обнаружить и в отсутствие СД как основного заболевания при тяжелых воспалительных и истощающих заболеваниях, стрессах, травмах, после операций на желудке и при изменении нормального пассажа пищи, пептических язвах, остром инфаркте миокарда и пр.

При анализе клинических проявлений СД было показано, что большая часть пациентов имеют поздние осложнения СД уже на момент манифестации заболевания и установления диагноза. В данном случае речь идет о наиболее распространенном СД-II. Было показано, что от реальной манифестации СД-II до установления диагноза в среднем проходит 7 лет. Эти данные позволили усомниться в надежности принятых ранее критериев диагностики СД, и Американская диабетологическая ассоциация (1997), а затем и ВОЗ (1999) приняли новые критерии диагностики СД (табл. 10.3). В соответствии с ними диагноз СД может быть установлен при наличии одного из следующих условий.

1. Клинические симптомы сахарного диабета (полиурия, полидипсия, необъяснимая потеря массы тела) в сочетании с уровнем глюкозы в капиллярной крови в произвольное время (вне зависимости от времени приема пищи), большим или равным 11,1 ммоль/л.
2. Уровень глюкозы в капиллярной крови натощак (голодание не менее 8 ч), больший или равный 6,1 ммоль/л.
3. Уровень глюкозы в капиллярной крови через 2 ч после нагрузки глюкозой (75 г), больший или равный 11,1 ммоль/л.

Т а б л и ц а 10.3. Сахарный диабет и другие категории гипергликемии

Категория гипергликемии	Условие проведения исследования	Концентрация глюкозы в цельной капиллярной крови, ммоль/л
Сахарный диабет	Натощак, или через 2 ч после нагрузки глюкозой, или оба показателя	$\geq 6,1$ $\geq 11,1$
Нарушенная толерантность к глюкозе	Натощак (если определяется) и через 2 ч после нагрузки глюкозой	$< 6,1$ $\geq 7,8$ и $< 11,1$
Нарушенная гликемия натощак	Натощак или через 2 ч после нагрузки глюкозой (если определяется)	$\geq 5,6$ и $< 6,1$ $< 7,8$

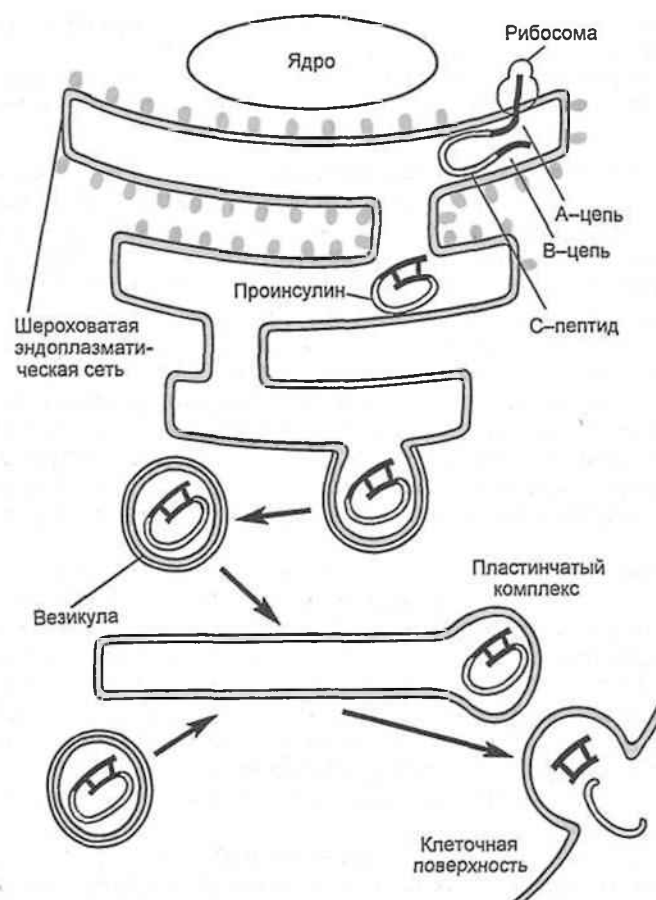


Рис. 10.1. Биосинтез и секреция инсулина в β -клетках панкреатических островков (схема).

Принципиальным лабораторным показателем, позволяющим дифференцировать типы СД, а также установить формирование инсулинпотребности при СД-II, является уровень С-пептида. Следует отметить, что у пациентов в возрасте 35–40 лет тип СД неправильно устанавливается (СД-II вместо СД-I) почти в 10 % случаев. По уровню С-пептида в крови можно косвенно судить об инсулинсекретирующей способности островкового аппарата поджелудочной железы (ПЖЖ), β -клетки которой продуцируют проинсулин, состоящий из А-, В- и С-цепей. В пластинчатом комплексе (аппарат Гольджи) образуются везикулы с проинсулином. Перед секретацией путем протеолиза отщепляется С-пептид, который попадает в кровь в одинаковых количествах с активным инсулином (рис. 10.1). Инсулин на 50 % связывается в печени, имея время полужизни в периферической крови около 4 мин. После забора крови для определения уровня инсулина анализ должен быть произведен не позднее, чем через 4–6 ч. С-пептид из кровотока печенью не удаляется и имеет время полужизни в крови около 30 мин. Кроме того, он не связывается клеточными рецепторами на периферии. Поэтому определение уровня С-пептида является наиболее надежным тестом для оценки функции

инсулярного аппарата. Уровень С-пептида натощак менее 0,4 нмоль/л с высокой вероятностью свидетельствует о манифестации СД-I. Уровень С-пептида наиболее информативно исследовать на фоне стимулирующих проб. Наибольшее распространение получил тест с глюкагоном. Глюкагон (1 мг) вводится внутривенно, после чего уровень С-пептида исследуется в пробах сыворотки до инъекции и через 6 мин после нее. Концентрация С-пептида натощак выше 0,6 нмоль/л и выше 1,1 нмоль/л после стимуляции свидетельствует о достаточной секреторной активности β -клеток. Уровень стимулированного С-пептида 0,6 нмоль/л и менее свидетельствует о потребности в экзогенном инсулине. Тест неинформативен, если он проводится на фоне выраженной декомпенсации СД, поскольку выраженная гипергликемия оказывает токсическое действие на β -клетки, что может привести к ложно низкому ответу на стимуляцию. Инсулинотерапия в течение нескольких предшествующих дней на результаты теста никак не повлияет.

Лабораторные методы, помимо собственно диагностики СД, имеют основное значение при оценке компенсации заболевания (табл. 10.4). Наиболее принципиальным показателем является уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c} и HbA_{1c}). Помимо учета приведенных стандартов, при оценке качества лечения СД необходим индивидуальный подход. Вероятность развития и прогрессирования поздних осложнений СД возрастает с увеличением длительности заболевания. Таким образом, если у молодых пациентов с СД-I необходимо добиваться оптимальных показателей гликемии и гликированного гемоглобина, то у пациентов старческого возраста жесткая эугликемическая компенсация, значительно повышающая риск гипогликемии, нецелесообразна.

Т а б л и ц а 10.4. Качество компенсации сахарного диабета

Показатель	Хорошее	Приемлемое	Плохое
Гликемия натощак, ммоль/л	4,4–6,7	$\leq 7,8$	$> 7,8$
Гликемия после еды, ммоль/л	4,4–8,9	$\leq 10,0$	$> 10,0$
HbA_{1c} , %	$< 8,5$	8,5–9,5	$> 9,5$
Глюкоза в моче, %	0	$\leq 5,0$	> 5
Общий холестерин, ммоль/л	$< 5,2$	$< 6,5$	$\geq 6,5$
ЛПВП-холестерин, ммоль/л	$> 1,1$	$\geq 0,9$	$< 0,9$
Триглицериды натощак, ммоль/л	$< 1,7$	$< 2,2$	$\geq 2,2$
Индекс массы тела, кг/м ²			
— мужчины	< 25	≤ 27	> 27
— женщины	< 24	≤ 26	> 26
Артериальное давление, мм рт.ст.	$\leq 140/90$	$\leq 160/95$	$> 160/95$

10.4. Этиология, патогенез и особенности клинической картины сахарного диабета I типа

Этиология и патогенез. СД-I — аутоиммунное заболевание, которое может быть индуцировано вирусной инфекцией, а также рядом других острых или хронических факторов внешней среды, действующих на фоне определенной генетической предрасположенности. В ответ на изменение структуры поверхностных антигенов β -клеток развивается аутоим-



Рис. 10.2. Течение сахарного диабета I типа (схема).

мунный процесс. Он проявляется в воспалительной инфильтрации панкреатических островков иммунокомпетентными клетками (инсулит) и приводит к деструкции измененных β -клеток. Нарушениям гуморального иммунитета в патогенезе СД-I придается меньшее значение, тем не менее аутоантитела к островковым клеткам, а также антитела к инсулину и глутаматдекарбоксилазе в том или ином сочетании выявляются у большинства больных с СД-I, а их титр уменьшается по мере увеличения длительности заболевания. Гибель примерно 75 % β -клеток приводит к снижению толерантности к глюкозе. В стрессовой ситуации (оперативное вмешательство, инфекция) это приводит к появлению первых симптомов СД. Разрушение 80–90 % функционально способных β -клеток приводит к клинической манифестации СД-I (рис. 10.2).

Изменение антигенных свойств β -клеток может быть вызвано различными факторами. Наибольшее значение придается вирусной инфекции, влиянию генетических факторов и факторов окружающей среды и питания. О роли вирусной инфекции свидетельствуют частое обнаружение у больных высоких титров антител к вирусам краснухи, паротита, Коксаки, энцефаломиелита, цитомегалии и др., а также повышенная частота манифестации СД-I после перенесенных осенью и весной вирусных инфекций. Если во время беременности женщина перенесла краснуху, то в 25 % случаев у ребенка в течение последующих десятилетий развивается СД-I. Роль генетической предрасположенности в патогенезе СД-I до конца не ясна. С одной стороны, имеется достаточно тесная ассоциация СД-I с гаплотипами HLA DR3, DR4 и DQ, с другой — только у 10 % детей, больных СД-I, родители тоже имеют СД-I, и только у 5 % этих детей СД-I имеют бабушки и дедушки. Если отец болен СД-I, риск его развития у ребенка составляет 5 %, при болезни матери — 2,5 %, при болезни обоих родителей — около 20 %. Риск для сибсов зависит от идентичности их HLA: HLA-идентичные сибсы имеют риск около 18 %, сибсы, имеющие различные HLA, не имеют повышенного риска развития заболевания. Конкордантность по СД-I у монозиготных близнецов не превышает 30–50 %. Большинство исследователей придерживаются мнения, что в патогенезе СД-I генетическая предрасположенность играет перmissive роль, а не решающую роль. Тем не менее при позитивном семейном анамнезе и обнаружении гаплотипов HLA-DR, DR4 и/или DQ имеется высокий риск развития СД-I.

В настоящее время выявлено несколько регионов в геноме человека, особенности структуры которых могут лежать в основе наследования пред-

расположенности к СД-I. Во-первых, это уже упомянутый HLA-регион на хромосоме 6 (регион 6p21). Как указывалось, СД-I в наибольшей степени ассоциирован с аллелями DR3, DR4 и DQ. СД-I, ассоциированный с гаплотипами HLA, обозначается как IDDM-1 (англ. insulin dependent diabetes mellitus). Указанные варианты структуры HLA под воздействием различных факторов внешней среды могут обуславливать нарушение презентации клеточных антигенов β -клеток ПЖЖ для иммунокомпетентных клеток с последующим запуском аутоиммунной агрессии.

Поскольку вклад ассоциации с гаплотипом HLA в генетическую предрасположенность к СД-I составляет не более 60–70 %, очевидно, что определенное значение имеет и структура других регионов генома. Из локусов-кандидатов, не относящихся к региону HLA, наиболее известен регион гена инсулина (IDDM-2), расположенный на 11-й хромосоме (регион 11p15). Кроме того, он обозначается как локус варьирующего числа тандемных повторов или VNTR (англ. variable number of tandem repeats). Предрасположенность к СД-I определяется наличием VNTR 1-го класса, который обуславливает высокий уровень экспрессии гена инсулина. VNTR 2-го класса, наоборот, имеет протективную роль. Помимо указанных, предложено еще более десятка различных локусов, которые могут играть роль в формировании генетической предрасположенности к СД-I (табл. 10.5).

Т а б л и ц а 10.5. Гены-кандидаты, определяющие генетическую предрасположенность к СД-I

Локус	Локализация гена
IDDM-1 (HLA)	6p21
IDDM-2 (VNTR)	11p15
IDDM-3	15q26
IDDM-4	11q13
IDDM-5 и IDDM-8	6q 24–27
IDDM-7	2q31

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. Симптоматика СД-I варьирует от пациента к пациенту. Возрастной пик манифестации СД-I соответствует примерно 14 годам. Как правило, СД-I манифестирует до 40 лет.

Патогенез клинических проявлений СД-I в принципе прост. Секреция инсулина оказывается недостаточной. Повышение уровня гликемии вызывает гиперосмолярность, что сопровождается осмотическим диурезом и стимуляцией центра жажды головного мозга.

В норме недостаток в энергетических субстратах пополняется за счет гликогенолиза в печени, который активизируется в ответ на снижение уровня глюкозы в крови за счет эффектов контринсулярных гормонов. К ним относятся глюкагон, катехоламины, кортизол и гормон роста. При СД-I инсулин либо отсутствует, либо его слишком мало для обеспечения синтеза и запаса гликогена. Таким образом, при возникновении дефицита энергии контринсулярные гормоны не могут обеспечить повышение уровня гликемии за счет гликогенолиза, но в отсутствие инсулина растормаживание контринсулярных гормонов приводит к стимуляции глюконеогенеза, несмотря на гипергликемию, вплоть до тяжелейшего катаболического состояния и кетоацидотической комы.

Инсулин оказывает анаболическое действие на белковый и жировой обмен, т.е. благодаря инсулину пополняются жировые запасы и поддерживается синтез белка. При недостаточности инсулина пациенты теряют массу тела, появляется значительная общая и мышечная слабость, пропадает работоспособность, что вызвано подавлением синтеза жиров и белков и невозможностью нормального поступления глюкозы внутрь клеток, а также нарастающими электролитными нарушениями. При отсутствии инсулина активируется протеолиз. Свободные аминокислоты под влиянием глюкагона включаются в глюконеогенез. Мышечная масса снижается. Гликозилированным может оказаться до 20 % гемоглобина, в результате чего ухудшается транспортировка кислорода к тканям.

Инфекции и травмы могут стать причиной резкой и значительной декомпенсации процесса и привести непосредственно к кетоацидотической коме. Гипергликемия приводит к массивному диурезу и обезвоживанию. Усиление липолиза в жировой ткани, вызванное инсулиновой недостаточностью, приводит к значительному увеличению концентрации свободных жирных кислот. При дефиците инсулина липосинтетическая способность печени оказывается подавленной и свободные жирные кислоты начинают включаться в кетогенез. Накопление кислых кетоновых тел (β -оксибутират, ацетоацетат, ацетон) приводит к развитию диабетического кетоза, а в дальнейшем — кетоацидоза. При прогрессирующем нарастании обезвоживания и ацидоза развивается коматозное состояние.

Вследствие раздражения брюшины при кетонемии, ацидозе и нарушении микроциркуляции симптоматика диабетического кетоацидоза может проявиться себя картиной «острого живота» — псевдоперитонитом. Тошнота и рвота могут только затруднить постановку диагноза. В подобных ситуациях диагностику облегчает рутинное определение в крови и моче глюкозы и кетоновых тел. У детей СД-I может манифестировать инфекциями мочевых путей и пиелонефритом.

После манифестации СД-I и начала инсулинотерапии на протяжении достаточно длительного времени потребность в инсулине может быть небольшой — составлять менее 0,3—0,4 ЕД/кг. Этот период обозначается как фаза ремиссии, или «медовый месяц». После периода гипергликемии и кетоацидоза, которые создают значительную нагрузку и подавляют секрецию инсулина 10—15 % сохранившимися β -клетками, компенсация гормонально-метаболических нарушений введением инсулина восстанавливает функцию этих клеток, которые затем берут на себя обеспечение организма инсулином на минимальном уровне. При соблюдении диеты, после обучения пациентов, при оптимальных физических нагрузках этот период, т.е. клиническая ремиссия, может продолжаться от нескольких недель до нескольких лет. Вначале, составляя около 1 ЕД/ч, остаточная секреция может компенсировать необходимый базальный уровень инсулина. В конечном счете она истощается. Чем раньше начнется инсулинотерапия, тем дольше держится эта остаточная секреция. Критерием окончания «медового месяца» является появление глюкозурии любой выраженности или увеличение гликемии перед едой более 5,5—6,5 ммоль/л, через 1 ч после еды — более 8 ммоль/л на фоне инсулинотерапии малыми дозами 0,3—0,4 ЕД/кг.

10.5. Этиология, патогенез и особенности клинической картины сахарного диабета II типа. Метаболический синдром

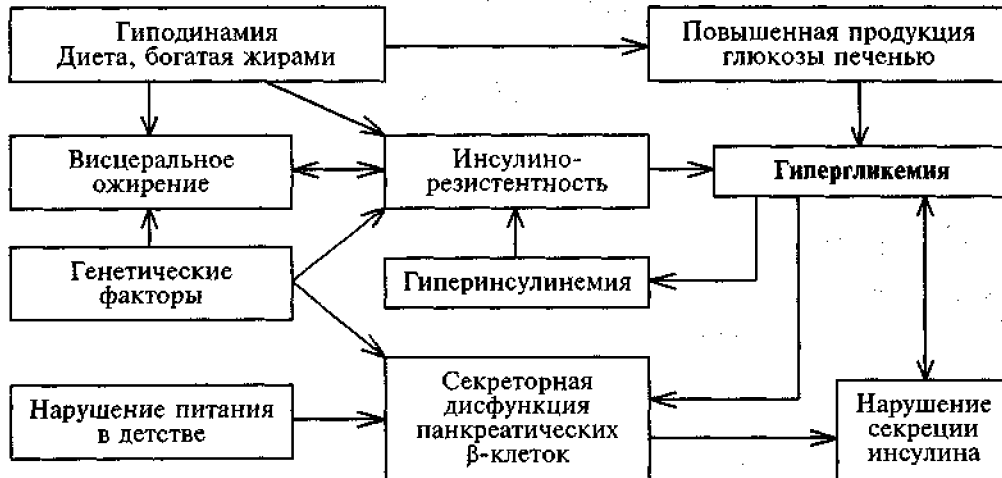
Этиология и патогенез. Патогенетически СД-II представляет собой гетерогенную группу нарушений обмена веществ; именно это и определяет его значительную клиническую неоднородность.

Клинико-лабораторная характеристика СД-II на момент установления диагноза	
Гипергликемия, повышение уровня свободных жирных кислот в сыворотке крови	100 %
Ожирение	80 %
Гиперинсулинемия натощак	80 %
Эссенциальная артериальная гипертензия	50 %
Дислипидемия	50 %
Сердечно-сосудистые заболевания	30 %
Диабетическая ретинопатия, невропатия	30 %
Диабетическая нефропатия	5 %

СД-II — это прежде всего СД-II с ожирением, т.е. СД-IIb. Под СД-II без ожирения (СД-IIa) часто скрывается медленно прогрессирующий СД-I, или латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA). По сравнению с больными СД-IIb эти пациенты, как правило, несколько моложе. У них с трудом достигается приемлемый уровень гликемии при назначении максимальных доз ТСП. Однако эти препараты быстро (в среднем в течение 1–3 лет) становятся неэффективными, что требует перевода больных на инсулинотерапию. В этой группе определенно чаще встречается и быстрее прогрессирует диабетическая полиневропатия, на фоне стрессов и инфекционных заболеваний больные часто худеют, иногда развивается переходящий кетоз. Установлено, что среди пациентов с впервые выявленным СД-II LADA может быть диагностирован в 2–3 % случаев. Через 1–3 года от начала заболевания этот показатель возрастает до 23–30 %. В 70–80 % случаев при LADA удается обнаружить повышенные титры антител к островковым клеткам. В отношении патогенеза этого варианта СД, который клинически дебютирует как ИНСД, скорее всего будет справедливо многое из того, что изложено в предыдущей главе о СД-I.

По сравнению с СД-I патогенез СД-II значительно менее изучен. Известны лишь его отдельные звенья, от выраженности которых будет варьировать клиническая картина. Предрасположенность к СД-II наследуется. Заболевание достоверно чаще встречается в одних и тех же семьях. При развитии СД-II у одного из родителей вероятность дальнейшего наследования составляет 40 %, т.е. ребенок, став взрослым, имеет 40 % риск заболевания СД-II или как минимум развития НТГ. Братья и сестры больных СД-II также заболевают в 40 % случаев. Конкордантность у однояйцевых близнецов приближается к 100 %. Значение генетических факторов в этиологии СД-II становится понятным при рассмотрении различных этнических групп. Среди индейцев Пима распространенность СД-II составляет около 35 %, тогда как в ФРГ этот показатель равен 4 %.

Схема 10.2. Патогенез сахарного диабета II типа



Ожирение, безусловно, благоприятствует прогрессированию НТГ вплоть до манифестации СД-II. Однако следует учесть, что большинство лиц, имеющих ожирение, не страдают СД-II. В то же время риск развития СД-II увеличивается в 3 раза при ожирении I степени, в 5 раз — при средней степени ожирения и более чем в 10 раз — при ожирении III степени. Помимо самого факта ожирения, большое значение имеет его тип. В патогенезе и, таким образом, в клиническом развитии СД-II могут быть выделены определенные стадии.

1. Врожденная склонность к гиперинсулинизму и ожирению.
2. Избыточное питание, сочетающееся с недостаточной физической активностью, на фоне нарушения секреции инсулина определяет развитие тканевой инсулинорезистентности.
3. Сочетание избыточного питания, ожирения, низкой физической активности и инсулинорезистентности приводит к НТГ и формированию метаболического синдрома (МС).
4. СД-II с гиперинсулинизмом.
5. СД-II с истощением функции β -клеток и формированием инсулинпотребности.

Если патофизиологическим стержнем СД-I служит дефицит инсулина, то для СД-II таковым является инсулинорезистентность (снижение опосредованной инсулином утилизации глюкозы тканями), которая реализуется на фоне секреторной дисфункции β -клеток. Другими словами, патогенетической основой СД-II служит нарушение баланса чувствительности к инсулину и инсулиновой секреции. Выделяется несколько механизмов развития секреторной дисфункции островкового аппарата (схема 10.2).

- В норме секреция инсулина происходит периодически, короткими волнами, при этом определяются значительные колебания его уровня. Такие 10–20-минутные колебания благодаря периодическому снижению содержания глюкозы в крови восстанавливают чувствительность инсулиновых рецепторов. При СД-II уровень инсулина может быть не только многократно повышен, но при этом еще отсутствуют его колебания.

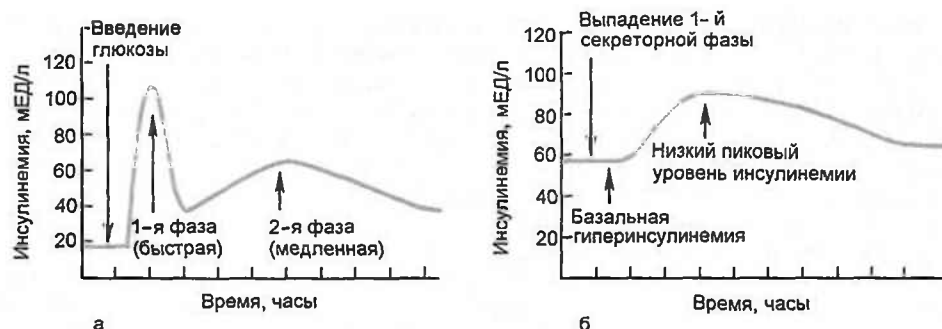


Рис. 10.3. Секретция инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой в норме и при сахарном диабете II типа.

а — двухфазная секретция инсулина в норме; б — выпадение 1-й фазы секреции инсулина при сахарном диабете II типа.

- Значительно замедлен «ранний» секреторный выброс инсулина в ответ на увеличение уровня глюкозы в крови. При этом 1-я (быстрая) фаза секреции, которая заключается в опорожнении везикул с накопленным инсулином, фактически отсутствует; 2-я (медленная) фаза секреции осуществляется в ответ на стабилизирующуюся гипергликемию постоянно, в тоническом режиме, и, несмотря на избыточную секрецию инсулина, уровень гликемии на фоне инсулинорезистентности не нормализуется (рис. 10.3).
- При СД-II секретция глюкагона осуществляется антициклически, т.е. его уровень возрастает при увеличении гликемии, и наоборот. Кроме того, секретия глюкагона, как это происходит в норме, инсулином не подавляется.
- Важную патофизиологическую роль играет преждевременное опорожнение преимущественно «незрелых» везикул β -клеток. Высвобождаемый из таких везикул проинсулин недостаточно сформирован для энзиматического расщепления с образованием С-пептида и активного инсулина. Сам по себе проинсулин практически не влияет на уровень гликемии, однако он оказывает атерогенное действие, которое, вероятно, имеет значение в развитии атеросклероза при метаболическом синдроме.

Гиперинсулинемия и соответственно постоянное поступление избытка глюкозы в клетку сначала снижают чувствительность, а затем блокируют инсулиновые рецепторы. При этом соответственно уровню гиперинсулинемии не только уменьшается число инсулиновых рецепторов, но и подавляются пострецепторные механизмы, опосредующие его эффекты. С одной стороны, на фоне гиперинсулинемии поступающие с пищей глюкоза и жиры в избытке депонируются жировой тканью. Это в свою очередь еще более усиливает инсулинорезистентность. С другой стороны, при гиперинсулинемии подавляется распад жиров, что способствует прогрессированию ожирения. Замыкая сразу несколько порочных кругов, гипергликемия сама по себе неблагоприятно влияет на характер и уровень секреторной активности β -клеток (феномен глюкозотоксичности). В связи с постоянной гипергликемией секретия инсулина на протяжении многих лет держится на максимальном уровне. В конечной стадии процесса β -клетки истощаются.

Развивается абсолютная недостаточность инсулина, и для лечения пациентов оказывается необходимым экзогенное введение инсулина.

У здоровых людей в мышцах утилизируется и откладывается в виде гликогена до 75 % потребляемой глюкозы. У больных СД-II образование гликогена из глюкозы в скелетных мышцах снижено, что свидетельствует об инсулинорезистентности мышечной ткани. В ее возникновении определенное значение имеет пониженная экспрессия или мутация в генах, кодирующих белки-транспортёры глюкозы (Glut), которые в результате действия инсулина на его рецепторы передвигаются из цитозоля к клеточной мембране и обеспечивают попадание и продвижение глюкозы внутри клетки. Основным транспортёром глюкозы в мышечных и жировых клетках является Glut-4. С одной стороны, содержание Glut-4 в липоцитах снижено на 40 % у лиц с ожирением без СД-II и на 80 % у лиц с ожирением в сочетании с СД-II. С другой стороны, полиморфизм (мутации) гена Glut-4 встречается с одинаковой частотой у здоровых лиц и больных СД-II. Более того, полное блокирование гена Glut-4 практически не изменяет толерантность к глюкозе.

Высокий уровень свободных жирных кислот приводит к снижению экспрессии транспортёра Glut-2 в β -клетках. В результате нарушается чувствительность β -клеток к глюкозе и развивается их секреторная дисфункция, имеющая принципиальное значение в развитии гиперинсулинемии.

Начальные стадии процесса, как правило, не являются необратимыми. Так, в стадии гиперинсулинизма со снижением толерантности к глюкозе прогресс в сторону развития СД-II может быть предотвращен гипокалорийной диетой и физическими нагрузками.

Метаболический синдром (МС). МС является предстадией СД-II и отличается от последнего отсутствием стабильной гипергликемии, поскольку инсулинорезистентность в этой стадии еще может преодолеваться за счет гиперинсулинемии. Снижение массы тела за счет расширения двигательной активности и адекватной диеты уменьшает риск развития СД-II на 30–50 % даже в этой стадии.

Выделение МС имеет большое клиническое значение, поскольку это состояние, с одной стороны, принципиально обратимо, а с другой — лежит в основе патогенеза не только СД-II, но и эссенциальной гипертензии и атеросклероза, т.е. заболеваний, которые в настоящее время являются основными причинами смерти. Термин «метаболический синдром» имеет несколько синонимов: синдром X, синдром инсулинорезистентности. Кроме того, по числу входящих в него основных факторов риска развития ИБС (верхний тип ожирения, НТГ, гиперлипидемия, артериальная гипертензия) его несколько мрачно определяют как «смертельный квартет». МС включает следующие основные компоненты:

- инсулинорезистентность,
- гиперинсулинемию и высокий уровень С-пептида,
- нарушение толерантности к глюкозе (НТГ),
- гипертриглицеридемию,
- снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и/или повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП),
- абдоминальный (андроидный, висцеральный) тип ожирения (см. раздел 14.2),
- артериальную гипертензию,
- гиперандрогению у женщин,
- часто, но не всегда встречаются повышенное содержание гликированного гемоглобина и фруктозамина, микроальбуминурия, нарушение пуринового обмена, полицитемия, гипернатриемия.

МС может манифестировать любым из перечисленных заболеваний; проявления всех компонентов синдрома наблюдаются далеко не всегда.

Клиническая картина. Симптоматика СД-II развивается значительно мягче, чем при СД-I. Как указывалось, часто диагноз устанавливается случайно, при рутинном определении уровня глюкозы в крови. Нередко больные впервые обращаются к врачу уже при поздних осложнениях СД. Если у пациента при УЗИ диагностируется жировая дистрофия печени или если есть указание на рецидивирующие инфекции мочевых путей, это само по себе требует исключения СД. Ожирение имеется у 9 из 10 больных СД-II. Снижения работоспособности, как при СД-I, часто не наблюдается. Напротив, больные СД-II могут ощущать себя совершенно здоровыми. Продукция инсулина всегда превышает необходимую, и клетки не испытывают значительного энергетического дефицита. При очень высоком уровне гликемии развиваются нарушения зрения. Эти изменения, обусловленные осмотическими нарушениями, могут оказаться необратимыми.

Поскольку при СД-II сохраняется остаточная продукция инсулина, диабетический кетоацидоз и кетоациidotическая кома для него нехарактерны (для подавления кетогенеза достаточно поступления в печень всего 0,1 ЕД/ч инсулина). В основе патогенеза гиперосмолярной комы лежит недостаточное поступление жидкости в сочетании с полиурией и высокой гликемией, которые приводят к обезвоживанию и, таким образом, к гиперосмолярности.

10.6. Принципы диетотерапии при сахарном диабете

Основными принципами и целями лечения СД являются:

- компенсация дефицита инсулина,
- коррекция гормонально-метаболических нарушений,
- предупреждение и лечение поздних осложнений СД.

Эти принципы базируются на ключевых звеньях терапии СД, к которым относятся:

- диета,
- индивидуальные физические нагрузки,
- сахаропонижающие лекарственные препараты,
- обучение больных.

Диета является фундаментом, на котором базируется пожизненная комплексная терапия больных СД. Подходы к диете при СД-II и СД-I принципиально различаются. При СД-II речь идет именно о диетотерапии, основная цель которой состоит в нормализации массы тела, что является базисным положением лечения СД-II. Без диетотерапии любое лечение обречено на низкую эффективность или неудачу. При СД-I вопрос ставится по-другому: диета — вынужденное ограничение, связанное с невозможностью точной имитации физиологической секреции инсулина даже с помощью интенсивной инсулинотерапии. Таким образом, это не лечение диетой, как в случае СД-II, а образ питания и образ жизни, способствующие поддержанию оптимальной компенсации СД. Основная проблема в данном случае состоит в обучении больного изменять дозу инсулина соответственно той пище, которую он хочет принять. В идеале диета пациента при интенсивной инсулинотерапии представляется полностью либерализованной, т.е. он как здоровый человек может есть, что хочет, когда хочет и сколько

хочет. Отличие состоит только в том, что он делает себе инъекции инсулина, виртуозно владея подбором дозы. Как и всякий идеал, полная либерализация диеты невозможна, и пациент вынужден соблюдать определенные ограничения. Однако с опытом осмысленной инсулинотерапии их постепенно становится все меньше и меньше.

Несмотря на принципиальные различия, для диетотерапии различных типов СД характерны и общие положения. Пациенты с СД, имеющие нормальную массу тела, должны получать пищу, энергетическая ценность которой равна их энергетическим потребностям (изокалорийная диета). Редуцированная или гипокалорийная диета необходима для пациентов с избыточной массой тела. В первую очередь это касается пациентов с СД-II. В отдельных случаях показана гиперкалорийная диета при выраженной потере массы тела, что нередко происходит в периоды декомпенсации ИЗСД, а также на момент его диагностики, на короткий период реконвалесценции. Рекомендуемое для больных СД соотношение белков, жиров и углеводов в диете приведено в табл. 10.6.

Т а б л и ц а 10.6. Диета, рекомендуемая для больных СД

Основные компоненты пищи	Американская диабетологическая ассоциация (1998)	Европейская ассоциация по изучению диабета (1988)
Белок, %	10—20	<10—20
Жиры		
суммарные, %	<30	<30
насыщенные, %	<10	<10
мононенасыщенные, %	<10—15	<10
полиненасыщенные, %	<10	<10
Холестерин, мг/сут	<300	<300
Углеводы, %	55—60	50—60
Клетчатка, г/сут	40	40
Поваренная соль, г/сут	<3	<6

Повышение доли углеводов в диете до 50—60 % общей энергетической ценности увеличивает скорость утилизации глюкозы и снижает резистентность жировой ткани к инсулину. Кроме того, это позволяет снизить долю жиров до 20—30 %, что в свою очередь снижает атерогенность диеты. Снижение доли белков до 10—15 % замедляет развитие микроангиопатии. Общим правилом является ограничение приема простых легкоусвояемых углеводов (особенно сахарозы и глюкозы). Предпочтение необходимо отдавать углеводам с длинной углеродной цепью. Они медленнее расщепляются и всасываются, а постепенное повышение уровня глюкозы в крови порտальной системы способствует лучшей утилизации углеводов.

Особо следует остановиться на сахарозаменителях, среди которых выделяют две группы. К первой относятся естественные или калорийные сахарозаменители — фруктоза, ксилит и сорбит. Энергетическая ценность каждого из них составляет около 4 ккал на 1 г. При употреблении фруктозы, которая является дисахаридом, уровень гликемии повышается в 3 раза меньше, чем после употребления аналогичного количества глюкозы. Употребление ксилита и сорбита на уровне гликемии не отражается. Не рекомендуется употреблять более 30—40 г фруктозы в сутки. Ко второй группе от-

Продукты, не рекомендуемые к употреблению	
Сласти	Карамель, шоколад, конфеты, торты, выпечка, мед, желе, мармелад, варенье, сироп, сладкие жевательные резинки, мороженое, сладкие кремы и пасты, майонез на муке
Напитки	Сладкие соки и вина, ликеры, обычные сахаросодержащие лимонады, сект, кола, сладкое молоко
Фрукты	Запеченные фрукты, сушеные и засахаренные южные фрукты
Алкоголь	Крепкие напитки

носятся искусственные сахарозаменители, которые некалорийны и не влияют на уровень гликемии. Это сахарин (сукразит), ацесульфам, цикламат (цукли, свитли), L-аспартам (нутрасвит, сладекс, сурель), сукралоза. L-аспартам в 200 раз слаще сахарозы. Он нестойк при высоких температурах, его использование противопоказано при фенилкетонурии. Цикламат натрия необходимо ограничивать при почечной недостаточности, а ацесульфам калия — при сердечной. В обычных дозах сахарозаменители безвредны.

Потребность в пищевых волокнах, которые содержатся в овощах, зерновых, фруктах и отрубях, составляет не менее 40 г в сутки. Их гипогликемизирующее действие объясняется ускорением пассажа пищи по кишечнику, снижением доступности пищевых веществ воздействию пищеварительных ферментов. Кроме того, пищевые волокна уменьшают абсорбцию жирных кислот и холестерина, а за счет снижения реабсорбции желчи увеличивают скорость их экскреции.

Диета при СД должна иметь гиполипидемическую направленность. Ненасыщенные жиры должны составлять не более 10 % общей энергетической ценности, а моно- и полиненасыщенные жиры — до 10 % каждый. Таким образом, абсолютное преимущество должно отдаваться растительным маслам. Суточное потребление холестерина не должно превышать 300 мг. Предпочтение необходимо отдавать не мясным (даже постным), а рыбным продуктам. Потребление соли не должно превышать 6 г в сутки.

Очень часто эффективной компенсации СД-II у лиц с ожирением можно достичь одной только диетой. На фоне снижения массы тела чувствительность инсулиновых рецепторов восстанавливается. Это приводит к уменьшению потребности в гипогликемизирующих препаратах, если они уже назначены, и уменьшению риска высокой смертности и заболеваемости, обусловленных артериальной гипертензией и атеросклерозом. Гипокалорийная диета при СД-IIб ориентирована в первую очередь на снижение энергетической ценности пищи. Значительные преимущества имеет не резкое ее снижение, а построение индивидуального плана питания с учетом предшествовавших пищевых привычек. Можно считать вполне удовлетворительным устойчивое снижение массы тела на 1—2 кг в месяц, обычно достигаемое уменьшением общей калорийности на 500 ккал в сутки ниже индивидуального уровня энергозатрат. При СД-II с ожирением суточная энергетическая ценность соответственно избытку массы тела снижается до 15—17 ккал на 1 кг. У пожилых пациентов диета должна быть максимально упрощена. На фоне назначения производных сульфаниламочевина (СМ) необходимо регулярное (не менее 3 раз в день) питание с включением углеводов в каждый прием пищи. Если планируется значительная физическая нагрузка, то доза препарата по возможности должна быть снижена; кроме того, рекомендуется принять дополнительное количество углеводов.

Диета при СД-I подразумевает расчет количества хлебных единиц (ХЕ), который необходим для определения дозы инсулина, вводимого перед каждым приемом пищи. Разработаны специальные обменные таблицы, с помощью которых, выражая количество углеводов в ХЕ, можно определить, каким количеством одного продукта (в граммах) можно заменить другой. Одной ХЕ соответствует 10–12 г углеводов (табл. 10.7).

Т а б л и ц а 10.7. Эквивалентная замена продуктов, составляющих 1 ХЕ

Наименование продукта	Масса, г	Объем	Пищевые волокна, г	Энергетическая ценность, ккал
Хлеб ржаной	25	1 тонкий кусочек (шириной 1 см)	0,3	50
Каша рисовая	50	2 ст. ложки	0,06	45
Картофель	50	1 средняя	0,5	45
Яблоко	90	1 среднее	0,5	40
Земляника	120	10 штук	4,9	50
Томаты	240	2–3 штуки	1,9	45
Молоко пастеризованное	251	1 стакан		125
Сок апельсиновый	100	½ стакана		45

Поскольку при расчете числа ХЕ белки и жиры не учитываются, ХЕ лишь частично отражают энергетическую ценность пищи. Практически допускается, что жиры и белки метаболизируются независимо от инсулина. Таким образом, доза инсулина соответствует не пищевой энергетической ценности, а только его углеводному компоненту, причем в расчет берутся не все углеводы. К примеру, если энергетическая потребность пациента — 2400 ккал, на углеводы (50 %) приходится 1200 ккал, что составляет 300 г. В 300 г углеводов содержится 25–30 ХЕ.

Динамика уровня гликемии после употребления того или иного продукта определяется так называемым гликемическим индексом. Углеводы обычного сахаросодержащего лимонада полностью (100 %) попадают в кровь; следовательно, при расчете дозы инсулина их необходимо учитывать полностью, и гликемический индекс будет равен 100 %. Спагетти перевариваются медленнее; следовательно, медленнее резорбируются и содержащиеся в них углеводы. Большая часть этих углеводов экстрагируется печенью из портальной крови инсулиннезависимо, и только для утилизации 50 % из них требуется инсулин. Гликемический индекс для спагетти составляет 50 %. Следует избегать продуктов, имеющих большой гликемический индекс (порядка 100 %), т.е. простых, легкоусвояемых углеводов, поскольку резкий подъем уровня постпрандиальной (после приема пищи) гликемии, а затем ее достаточно быстрое падение не соответствуют кинетике подкожно вводимого инсулина. Пациента специально обучают принципам расчета ХЕ и изменениям в соответствии с этим дозы инсулина.

Крайне нефизиологичной является «вынужденная», «приспособительная» диета при традиционной инсулинотерапии (см. раздел 10.7). Постоянная гиперинсулинемия должна «прикрываться» частыми приемами пищи. В лучшем случае диета при этом остается изокалорийной. При традиционной инсулинотерапии обязательны 3 основных и 3 промежуточных приема пищи с достаточным содержанием углеводов для предотвращения гипогликемии.

10.7. Инсулиноterapia

Инсулин — полипептидный гормон с молекулярной массой 5750, состоящий из 51 аминокислоты. Он имеет 2 цепочки — А и В, связанные друг с другом посредством двух дисульфидных мостиков. Поджелудочная железа (ПЖЖ) секретирует проинсулин, который после протеолитического отщепления С-пептида превращается в активный инсулин. По portalной системе инсулин достигает печени — своего главного органа-мишени. Печеночные рецепторы связывают половину секретированного гормона. Другая половина, попадая в системный кровоток, достигает мышц и жировой ткани. Большая часть инсулина (80 %) подвергается протеолитическому распаду в печени, оставшаяся — в почках, и лишь незначительное количество метаболизируется непосредственно мышечными и жировыми клетками.

В норме ПЖЖ взрослого человека секретирует 35—50 ЕД инсулина в сутки, что составляет 0,6—1,2 ЕД на 1 кг массы тела в сутки. Эта секреция подразделяется на пищевую и базальную. Пищевая секреция инсулина соответствует постпрандиальному подъему уровня глюкозы, т.е. за счет нее обеспечивается нейтрализация гипергликемизирующего действия пищи. Количество этого пищевого инсулина примерно соответствует количеству принятых углеводов — около 1—1,5 ЕД на 10—12 г углеводов (1 ХЕ).

Базальная секреция инсулина обеспечивает оптимальный уровень гликемии и анаболизма в интервалах между едой и во время сна. Базальный инсулин секретируется со скоростью примерно 1 ЕД/ч, при длительной физической нагрузке или длительном голодании она уменьшается до 1/2 ЕД/ч. На пищевой инсулин приходится не менее 50—60 % суточной инсулинпродукции, на базальный — 40—50 % (рис. 10.4).

Секреция инсулина подвержена не только пищевым, но и суточным колебаниям: потребность в инсулине повышается в ранние утренние часы, начиная примерно с 4.00 ч, а в дальнейшем постепенно падает в течение дня. Так, на завтрак на 1 ХЕ секретируется 1,5—2,5 ЕД инсулина, на обед — 1,0—1,2 ЕД, а на ужин — 1,0 ЕД.

Первые препараты инсулина получали путем кислотно-спиртовой экстракции из ПЖЖ крупного рогатого скота. Бычий инсулин отличается от человеческого тремя аминокислотами, и его использование достаточно часто становилось причиной аллергических реакций, инсулинорезистентности с образованием антител, кумуляции препарата, выраженных местных реакций. На сегодняшний день выпуск и применение бычьего инсулина в развитых странах прекращены. Свиной инсулин, по структуре отличающийся от человеческого одной аминокислотой, реже приводил к развитию указанных осложнений, но его использование в ближайшей перспективе тоже прекратится. Препаратом выбора является человеческий инсулин (рис. 10.5). Для получения применяемого в настоящее время человеческого инсулина используют 2 метода.

1. *Полусинтетический метод.* С помощью ферментно-химической замены В₃₀-аминокислоты аланина в свином инсулине на треонин получают полусинтетический человеческий инсулин.

2. *Биосинтетический метод.* С помощью генно-инженерной технологии участок генома человека, ответственный за синтез инсулина, ассоциируют с геномом *E.coli* или дрожжевой культуры, в результате чего последние начинают продуцировать генно-инженерный человеческий инсулин.

Все инсулиновые препараты в зависимости от начала и длительности действия делятся на 2 основные группы: короткого и пролонгированного

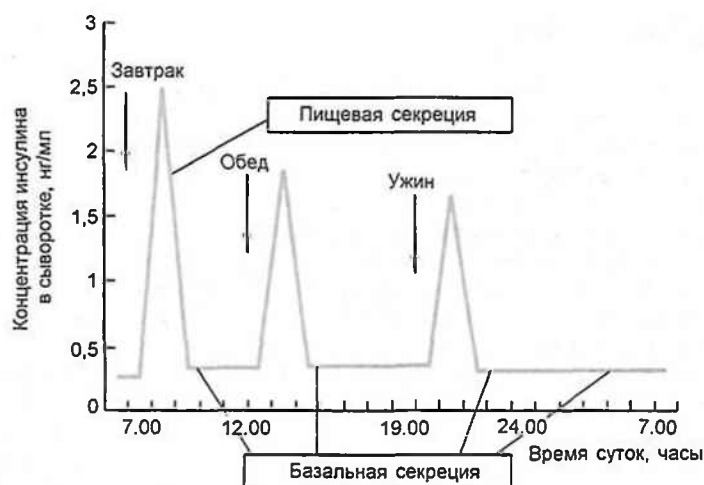


Рис. 10.4. Секретция инсулина в норме.

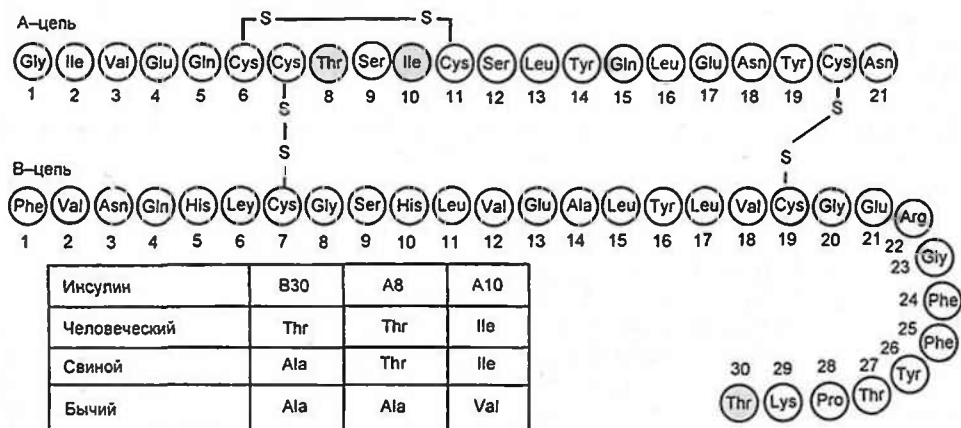


Рис. 10.5. Первичная структура человеческого инсулина.

действия. Инсулины короткого действия (ИКД) дают выраженный гипогликемизирующий эффект, так как быстро всасываются из места инъекции и создают наибольшую концентрацию гормона в крови, необходимую для усвоения принятых с пищей углеводов. В зависимости от ситуации (постоянная терапия, ургентные состояния) эти препараты могут вводиться подкожно, внутримышечно или внутривенно. Препараты пролонгированного действия на инсулины среднего и длительного действия. Инсулины средней продолжительности действия всасываются из мест инъекции относительно медленно, в связи с чем их сахаропонижающий эффект начинается не раньше чем через 1–1,5 ч. Из препаратов инсулина средней продолжительности действия (ИСД) в настоящее время, как правило, используются инсулины на нейтральном протамине Хагедорна (НПХ-И). Протамин (белок, получаемый из рыбьих молок) замедляет резорбцию подкожно инъецированного препарата примерно до 16 ч. В отли-

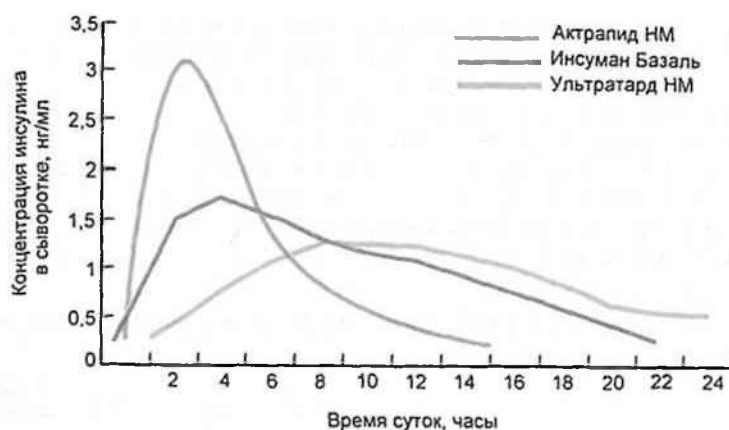


Рис. 10.6. Динамика плазменного уровня инсулина после подкожного введения препаратов инсулинов различной длительности действия.

чие от инсулин-цинк-суспензии (ультратард) НПХ-И содержит инсулин и протамин в изофанных, т.е. равных количествах, при которых нет избытка ни инсулина, ни протамина (изофан-инсулин), что позволяет смешивать НПХ-И и ИКД в любых соотношениях без изменения фармакокинетики препаратов (рис. 10.6).

Инсулиновые препараты длительного действия всасываются еще медленнее, что объясняется крупнокристаллическим состоянием инсулинов. Действие этих препаратов начинается через 4–5 ч после инъекции, достигая своего максимума через 8–14 ч, и продолжается до 28–36 ч (табл. 10.8).

Т а б л и ц а 10.8. Инсулины разной длительности действия

Препарат	Способ введения	Начало действия, мин	Пик действия, ч	Продолжительность действия, ч
Инсулин короткого действия	Подкожно	15–60	1–4	5–8
Инсулин короткого действия	Внутривенно	15	0,5	1
Инсулин средней продолжительности действия (НПХ-И)	Подкожно	45–120	4–10	10–24
Инсулин длительного действия (ИЦС)	Подкожно	180–240	8–24	24–28

Следует сразу оговориться, что инсулины длительного действия, представляющие собой инсулин-цинк-суспензию (ИЦС), не могут обеспечить равномерную и достаточную базальную инсулинемию на протяжении суток, поэтому одной инъекции в день для покрытия базисного компонента инсулинотерапии при СД-1, как правило, не хватает. Кроме того, как и любые другие цинк-инсулины, их нельзя смешивать в одном шприце с ИКД, поскольку при этом за счет связывания с избытком цинка увеличивается длительность действия последнего. Перечисленные свойства препаратов длительного действия значительно ограничивают их применение, как и других цинк-инсулинов.

В табл. 10.9 приведены некоторые используемые в России препараты инсулина различной длительности действия. Изменение концентрации инсулина в том или ином препарате клинического значения не имеет, т.е. принципиальной разницы между U-40 и U-100-инсулинами нет (U — от англ. «unit» — единица; U-40 — инсулины, содержащие 40 ЕД в одном мл препарата; U-100 — инсулины, содержащие 100 ЕД в одном мл препарата), хотя имеются указания на то, что скорость всасывания подкожно введенного инсулина короткого действия в кровоток замедляется при повышении концентрации препарата.

Т а б л и ц а 10.9. Некоторые препараты человеческого инсулина, используемые в России

Характеристика препарата	Фирменное название	Фирма-производитель
Инсулины короткого действия	Хумулин Р Инсуман Рапид Актрапид НМ Бурлинулин Н Нормаль	Eli Lilly Hoechst Marion Roussel Novo Nordisk Berlin-Chemie
Инсулины средней продолжительности действия	Монотард НМ Протафан НМ Хумулин Н	Novo Nordisk Novo Nordisk Eli Lilly
Комбинированные инсулины	Инсуман Базаль Хумулин М2 Инсуман Комб 25/75	Hoechst Marion Roussel Eli Lilly Hoechst Marion Roussel

В настоящее время разработаны и продолжают совершенствоваться принципиально новые препараты второй генерации — аналоги инсулина. К ним относится инсулин ЛизПро [лизин (B28), пролин (B29)] — хумалог, полученный путем перестановки аминокислот лизина и пролина в человеческом инсулине. Этим удалось добиться значительно менее выраженной самоассоциации молекулы хумалога по сравнению с молекулами ИКД. После подкожной инъекции хумалог сохраняет мономерную структуру, что ведет к более быстрой абсорбции, более быстрому началу и более короткой и, таким образом, более физиологичной продолжительности действия по сравнению с ИКД. Хумалог является аналогом инсулина ультракороткого действия. Начало действия ЛизПро-инсулина — через 15 мин после подкожной инъекции, максимум действия — 0,5–2,5 ч, продолжительность действия — не более 3–4 ч. Таким образом, инъекции хумалога можно делать непосредственно перед едой.

Главным условием, при котором можно смешивать различные препараты инсулина, является сохранение их фармакокинетики, т.е. сохранение скорости абсорбции из единого подкожного депо для каждого препарата в отдельности. Из имеющихся в настоящее время препаратов в одном шприце с ИКД допустимо смешивать только НПХ-И. Смешивание различных по длительности инсулинов имеет большое клиническое значение. При интенсивной инсулинотерапии СД-I для утренней инъекции смесь ИКД и НПХ-И готовится индивидуально самим пациентом на основании результата самоконтроля гликемии. Это так называемая «свободная», или индивидуальная смесь. Такую же смесь в ряде случаев делают и для инъекции перед ужином. Таким образом, вместо 5 уколов пациент делает 3 или 4.

Для инсулинотерапии СД-II, а также в рамках традиционной инсулинотерапии СД-I удобно использовать готовые смеси ИКД и НПХ-И. Такие смеси с указанием процентного соотношения компонентов выпускаются многими фирмами.

Для менее предпочтительной при СД-I традиционной инсулинотерапии подойдут препараты с большим содержанием ИКД, при этом пациенту достаточно делать всего 2 инъекции. Для пациентов с инсулинпотребным СД-II, наоборот, оптимальны препараты с низким содержанием ИКД, например 10—30 % ИКД и 70—90 % НПХ-И. Именно для пожилых пациентов, которые с трудом могут делать несколько инъекций в день, создавались стандартные, фиксированные смеси.

Показания к инсулинотерапии:

- сахарный диабет I типа;
- панкреатэктомия;
- невозможность добиться компенсации СД с помощью диетотерапии при беременности и при ее планировании;
- сахарный диабет II типа:
 - гиперосмолярная и лактат-ацидотическая кома и прекома;
 - явные признаки дефицита инсулина, такие как прогрессирующее снижение массы тела и кетоацидоз;
 - хирургические вмешательства, острые макроваскулярные осложнения (инсульт, инфаркт миокарда, гангрена и пр.), инфекционные заболевания;
 - уровень С-пептида в плазме крови ниже 0,2 нмоль/л на фоне внутривенной пробы с глюкагоном;
 - уровень гликемии натощак более 15 ммоль/л у лиц с предполагаемым ИНСД;
 - отсутствие стойкой компенсации, несмотря на назначение максимальных суточных доз ТСП;
 - быстрое прогрессирование поздних осложнений СД (тяжелая полиневропатия и ретинопатия, почечная недостаточность при падении скорости клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин).

Интенсивная инсулинотерапия наиболее приближена к физиологической секреции инсулина. Ее основные принципы могут быть сформулированы следующим образом.

1. Потребность в инсулине, соответствующая его базальной секреции, обеспечивается двумя инъекциями ИСД (утром и вечером), суммарная доза которых не должна превышать половины всей вводимой дозы инсулина за сутки.

2. Пищевая, или болюсная, секреция инсулина замещается инъекциями ИКД перед каждым приемом пищи. При этом доза ИКД рассчитывается, исходя из количества углеводов, которое предполагается принять во время предстоящего приема пищи, и имеющегося уровня гликемии, определяемого пациентом с помощью глюкометра (как минимум) перед каждой инъекцией инсулина.

По названиям двух основных составляющих такая схема инсулинотерапии получила название базисно-болюсной. При интенсивной инсулинотерапии пациент каждый раз (4—5 раз в день) должен сам определять нужную дозу инсулина, а не пользоваться жесткой установкой врача. Для расчета дозы необходимо определить уровень гликемии (4—5 раз в день) и знать, сколько углеводов содержит та пища, которую предполагается съесть. Такой широкий круг вопросов, в которых пациент должен хорошо ориен-

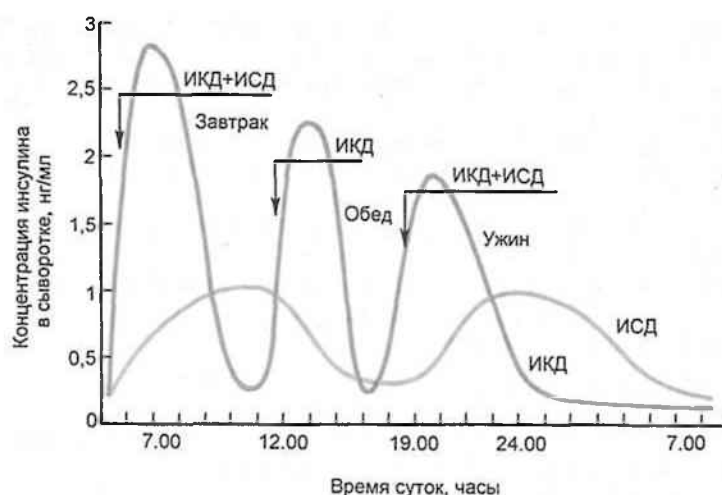


Рис. 10.7. Интенсивная инсулинотерапия (схема).

ИКД — инсулин короткого действия; ИСД — инсулин средней продолжительности действия.

тироваться, требует специальной подготовки. Отсюда закономерно вытекает третье положение интенсивной инсулинотерапии.

3. Интенсивная инсулинотерапия представляет собой комплекс наблюдения и консультирования лечащим врачом с активным обучением пациента навыкам инсулинотерапии, самоконтроля и соответствующего этому необходимого изменения образа жизни (рис. 10.7).

Ориентировочная, весьма условная схема интенсивной инсулинотерапии, которая будет меняться практически каждый день, может быть представлена следующим образом. Исходят из того, что суточная потребность в инсулине составляет около 0,5 ЕД на 1 кг массы тела (для пациента с массой тела 70 кг — 35 ЕД). Около $\frac{1}{3}$ этой дозы составит ИСД (12 ЕД), $\frac{2}{3}$ — ИКД. Доза ИСД делится на 2 инъекции: утром $\frac{2}{3}$ его дозы (8 ЕД), вечером $\frac{1}{3}$ (4 ЕД). Доза ИКД даже в первый для пациента день назначения инсулина будет зависеть от количества употребляемых углеводов и уровня гликемии. Условно, исходя из суточного ритма секреции инсулина в норме, около $\frac{1}{4}$ дозы ИКД (5 ЕД) отводится на ужин, оставшаяся доза примерно поровну разделится на завтрак и обед (9 ЕД).

Показания к интенсивной инсулинотерапии			
СД-I	Беременность при СД-I	Гестационный СД	СД-II инсулин-потребный
В принципе всегда. Исключение составляют умственно неполноценные, лица пожилого возраста или пациенты в тяжелом состоянии, нуждающиеся в постоянном уходе	Если пациентка с СД-I до этого велась по традиционной схеме, ее необходимо перевести на интенсивную инсулинотерапию	Показана при неэффективности диетических мероприятий	Необходимые предпосылки: желание и способность пациента приобрести и реализовывать соответствующие навыки

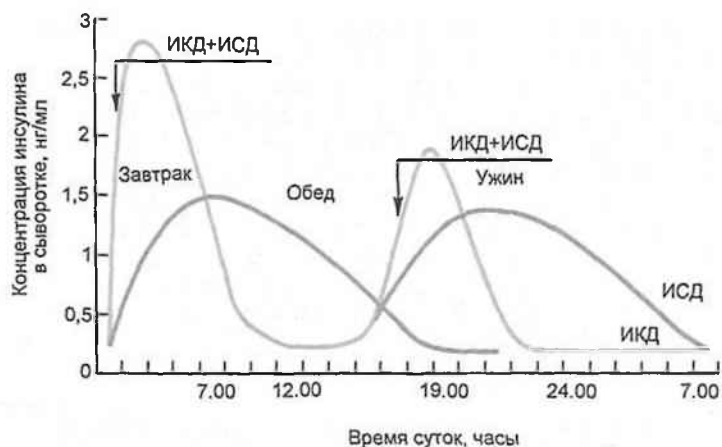


Рис. 10.8. Традиционная инсулинотерапия (схема).

ИКД — инсулин короткого действия; ИСД — инсулин средней продолжительности действия.

В 50—70-х годах в инсулинотерапии очень большое значение придавалось препаратам инсулина пролонгированного действия, с помощью которых шли по пути уменьшения числа инъекций, вплоть до однократного утреннего введения препарата сверхдлительного действия. Дальнейшие исследования показали невозможность достижения таким образом необходимой для молодых больных СД-I компенсации заболевания и сохранения приемлемого качества жизни. За этим вариантом закрепилось название «традиционная инсулинотерапия». Интенсивная инсулинотерапия полностью не вытеснила традиционную из практики, и для каждого способа лечения имеются свои показания (рис. 10.8).

Главной особенностью традиционной инсулинотерапии является отсутствие гибкого приспособления дозы инсулина к уровню гликемии, ме-

Преимущества и недостатки интенсивной инсулинотерапии	
Преимущества	Недостатки
Наиболее эффективная компенсация гликемии и, таким образом, СД. Доза инсулина определяется самим пациентом на основании текущего уровня гликемии «Гибкий» распорядок дня. Приемы пищи, а также набор продуктов, физическая активность и суточный ритм изменяются по усмотрению самого пациента Наиболее эффективное предупреждение поздних осложнений — основной смысл интенсивной инсулинотерапии. Риск развития поздних осложнений при нормогликемической компенсации СД уменьшается на 50—80 %	Необходим постоянный самоконтроль уровня глюкозы в крови, иногда до 5—6 раз в день: натощак, перед каждым приемом пищи, перед сном, иногда в 3 ч ночи Обучение, требующее больших дополнительных затрат как со стороны медицинского персонала, так и самого пациента, который вынужден в корне менять образ жизни Даже при точной инсулинотерапии гипогликемии легкой степени (см. далее) возникают достаточно часто. Такие состояния гипогликемии неопасны и как недостаток рассматриваются условно

няющемуся в течение дня в зависимости от приема пищи, а также физических нагрузок. В отличие от интенсивной инсулинотерапии при традиционном лечении диета пациента, распорядок дня и физические нагрузки приспособляются под заранее назначенную схему инсулинотерапии и приобретают жесткий, обязательный характер. Наиболее просто для традиционной инсулинотерапии использовать стандартные смеси ИКД и НПХ-И. Поскольку при этом варианте инсулинотерапии (в отличие от интенсивного) приемлемы достаточно жесткие рекомендации, можно привести конкретную схему. Суточная потребность в инсулине (0,5 ЕД/кг) для пациента с массой тела 70 кг составляет 35 ЕД, $\frac{2}{3}$ этой дозы (24 ЕД) назначают утром перед завтраком, а $\frac{1}{3}$ (11 ЕД) — вечером перед ужином в виде стандартной смеси в соотношении 30 % ИКД/НПХ-И и 70 %, например Insuman-Comb 30/70.

При традиционной инсулинотерапии пациент как бы привязан к распорядку питания: если он не поест, разовьется гипогликемия. При интенсивной инсулинотерапии пациент достаточно безболезненно может пропускать или переносить приемы пищи. При этом он просто не сделает инъекции ИКД, а небольшая утренняя доза ИСД, замещающая базальную секрецию, к гипогликемии не приведет.

Среди больных СД-II, нуждающихся в той или иной форме инсулинотерапии, можно выделить 2 группы.

1. Молодые пациенты (28—40 лет) без ожирения, у которых СД манифестировал по типу ИНСД, и его компенсация в течение нескольких лет достигалась назначением ТСП. Как правило, речь идет о медленно прогрессирующем СД-I, и таких пациентов необходимо переводить на инсулинотерапию.

2. Обширная группа пациентов с СД-II, у которых развилась так называемая вторичная резистентность к препаратам сульфонилмочевины (СМ), т.е. назначение максимальных доз СМ не позволило поддерживать приемлемый уровень гликемии.

Через 3 года после манифестации СД-II резистентность к СМ развивается у 11 % больных. Она может быть как результатом формирования истинного дефицита инсулина, так и следствием прогрессирования инсулинорезистентности на фоне хронического нарушения диеты в сочетании с приемом больших доз СМ. Перевод таких пациентов на инсулинотерапию является одной из самых сложных проблем диабетологии. С одной стороны, уровень гликемии не позволяет медлить, с другой — назначение инсулина в связи с выраженной инсулинорезистентностью очень часто не приводит к желаемому эффекту. Таким образом, при СД-II в случаях, когда истинный дефицит эндогенного инсулина отсутствует, перед переходом на инсулинотерапию сначала должны быть полностью исчерпаны все возможности диетотерапии, лечебной физкультуры и терапии ТСП.

Если показания для назначения инсулина установлены, тактика инсулинотерапии может быть разной.

1. При отсутствии истинного дефицита инсулина возможно назначение временной инсулинотерапии, на несколько недель или месяцев. Этот временный переход, стабилизируя гликемию на нормальном уровне, в ряде случаев позволяет снять глюкозотоксичность и, таким образом, восстановить чувствительность β -клеток, периферических тканей к СМ и резервные возможности островков Лангерганса. Отмена инсулина осуществляется постепенно. Промежуточным этапом может быть комбинированная терапия инсулином и ТСП.

2. При СД-II хорошо отработанным вариантом является комбинированная терапия инсулином и ТСП. Она подразумевает назначение одной

инъекции ИСД на ночь (в 22.00—23.00). Начало действия инсулина приходится на ранние утренние часы. В течение дня для поддержания приемлемого уровня гликемии назначают СМ, причем сначала их дозу во избежание гипогликемии необходимо значительно снизить. Инсулинотерапию начинают с маленьких доз (не более 6—8 ЕД), увеличивая на 2 ЕД через каждые 2—3 дня до тех пор, пока уровень глюкозы в крови утром натощак не снизится до 6—6,8 ммоль/л. При этом необходимо помнить, что сохранение, а тем более увеличение содержания глюкозы в крови утром может быть результатом ночной гипогликемии. Таким образом, при подборе дозы необходимо постоянно контролировать уровень гликемии в 3 ч ночи, а иногда в 2 и 4 ч. При неэффективности комбинированной терапии, особенно в случае появления признаков недостаточности инсулина (похудание, кетоз), пациента переводят на инсулинотерапию. Изменение дозы инсулина при СД-II, особенно у пожилых пациентов, необходимо производить медленно, со скоростью около 10—20 % от дозы предшествовавшего дня.

При расчете дозы инсулина исходят из следующих данных:

- 1) уровень гликемии;
- 2) время суток;
- 3) предполагаемое количество углеводов (ХЕ), содержащихся в пище, которая будет принята после следующей инъекции, и их форма;
- 4) физическая активность до и после еды.

Интервал между инъекцией и приемом пищи должен быть подобран индивидуально. Обычно он составляет 15—30 мин, иногда увеличиваясь до 45—60 мин в зависимости от используемого препарата инсулина. Чем выше исходный уровень гликемии, тем меньше он будет снижаться на единицу вводимого инсулина.

Целью первого этапа подбора инсулинотерапии является нормализация уровня глюкозы натощак. Вечерняя доза базального инсулина вводится за 8—9 ч до утреннего подъема, т.е. обычно ее нужно делать в 22—23 ч. Если пациенты встают рано (около 5 ч утра), то вечернюю дозу ИСД можно сделать в одной инъекции с ИКД перед ужином. Утренняя доза ИСД часто смешивается с ИКД, доза которого рассчитана для завтрака. Существует правило, что подобранную дозу ИСД изменяют в ту или иную сторону не более чем на 10 % от исходной (обычно 2 ЕД). Схема инсулинотерапии должна быть подобрана так, чтобы доза ИСД менялась как можно реже, чтобы все изменения происходили только за счет дозы ИКД.

При подборе вечерней дозы ИСД необходимо иметь в виду возможность развития ряда достаточно типичных феноменов. Причиной утренней гипогликемии могут быть феномен Сомоджи (Somogyi) и феномен «утренней зари».

Нередко, сталкиваясь с утренней гипергликемией, как врачи, так и сами пациенты начинают увеличивать вечернюю дозу инсулина пролонгированного действия из чисто механистического понимания зависимости уровня гликемии от дозы инсулина. Причем чем больше эта доза увеличивается, тем более выраженной оказывается утренняя гипергликемия. Этот феномен объясняется тем, что максимальная чувствительность тканей к инсулину отмечается между 2.00 и 3.00 ч ночи. Если вечерняя доза ИСД исходно высока, то в это время развивается гипогликемия. Клинически она может проявляться плохим сном с кошмарными сновидениями, бессознательными действиями во сне, утренней головной болью и разбитостью. Развитие в это время гипогликемии вызывает значительный компенсатор-

ный выброс глюкагона и других контринсулярных гормонов с последующей гипергликемией в утренние часы. От этого и происходит другое название феномена Сомоджи — постгипогликемическая гипергликемия, или феномен «качелей» (подъем уровня глюкозы утром в ответ на его падение ночью). Для диагностики феномена Сомоджи необходимо исследовать уровень гликемии в 3 ч ночи.

Фаза минимальной эффективности действия инсулина приходится на ранние утренние часы (феномен «утренней зари»). Эта закономерность выражена индивидуально и связана с особенностями суточной динамики контринсулярных гормонов. Кроме того, действие вечерней дозы ИСД к утру постепенно исчерпывается. Все это в ряде случаев приводит к достаточно выраженной тошачковой (после 6 ч утра) гипергликемии. В этой ситуации, в первую очередь измерив уровень гликемии в 3 ч ночи, необходимо исключить феномен Сомоджи. После этого вечернюю дозу ИСД необходимо перенести на возможно более позднее время. Следующим шагом является постепенное увеличение вечерней дозы ИСД под постоянным контролем уровня гликемии в 3 ч ночи.

После того как достигнута цель первого этапа лечения — нормализация уровня глюкозы перед приемом пищи, приступают к определению этого показателя через 1–1,5 ч после еды. Этот уровень будет свидетельствовать об адекватности введенной перед едой дозы инсулина, которая, как указывалось, помимо результатов самоконтроля гликемии, будет определяться количеством хлебных единиц, содержащихся в пище, которую предполагается съесть.

Для компенсации СД вполне достаточно подсчета числа ХЕ, исходя только из углеводного компонента. При этом в расчет берутся не все углеводсодержащие продукты, а только так называемые подсчитываемые. К последним относятся картофель, зерновые продукты, фрукты, жидкие молочные и сладкие продукты. Продукты, содержащие неусваиваемые углеводы (большинство овощей), в расчет не берутся.

После приема пищи, содержащей 1 ХЕ, при отсутствии в организме инсулина уровень гликемии увеличивается на 1,6–2,2 ммоль/л, т.е. примерно на столько, на сколько снижается уровень глюкозы при введении 1 ЕД инсулина. Другими словами, на каждую ХЕ, содержащуюся в пище, которую планируется съесть, необходимо заранее ввести (в зависимости от времени суток) около 1 ЕД инсулина. Кроме того, необходим учет результатов самоконтроля уровня гликемии, который производится перед каждой инъекцией.

Так, если имеется гипергликемия, то дозу инсулина, рассчитанную в соответствии с предстоящим приемом пищи (по числу ХЕ), нужно увеличить, и наоборот, если имеется гипогликемия, инсулина вводится меньше. Например, если у пациента за 30 мин до планируемого ужина, содержащего 5 ХЕ, уровень гликемии составляет 7 ммоль/л, ему необходимо ввести 1 ЕД ИКД. Тогда исходное содержание глюкозы снизится до нормального уровня: с 7 ммоль/л до 4,8–5 ммоль/л. Кроме того, 5 ЕД инсулина необходимо ввести на покрытие 5 ХЕ. Таким образом, пациент в данном случае введет 6 ЕД ИКД.

Пациент, находящийся на жесткой, традиционной инсулинотерапии, должен питаться по определенной схеме, и подсчет количества ХЕ практически не имеет значения.

Физическая нагрузка как до еды, так и после изменяет чувствительность инсулинзависимых тканей. Мышцы даже при небольшом уровне инсулинемии начинают поглощать значительно большее количество глюкозы,

чем в покое. В норме при физической нагрузке базальная секреция инсулина уменьшается примерно на 50 %. После занятия спортом или другого вида физической нагрузки потребность в инсулине оказывается сниженной на протяжении последующих 17–24 ч: в первые часы примерно на 50 %, затем на 20 %. При уровне гликемии более 14 ммоль/л физические нагрузки противопоказаны.

Самоконтроль уровня глюкозы в крови является неотъемлемой частью интенсивной инсулинотерапии. Глюкометр представляет собой портативную систему, предназначенную для экспресс-анализа уровня гликемии. Забор капиллярной крови осуществляется с помощью тонкой иглы (инсулиновой) или автоматического скарификатора. Местом прокола являются боковые стороны концевых фаланг пальцев. Первую каплю крови не используют, а вытирают тупфером, который нельзя смачивать в спиртосодержащих растворах.

Если уровень гликемии превышает 13 ммоль/л, а глюкозурии — 2 %, то обязательно исследуют ацетонурию, уровень которой оценивают от «+» до «++++». Для этого используют специальные тест-полоски. Определение уровня глюкозурии как метод контроля компенсации СД свое значение практически потеряло. Почечный порог содержания глюкозы, т.е. уровень гликемии, при котором глюкоза начинает определяться в моче, значительно варьирует. Особенно ненадежен этот показатель, если у пациента имеется заболевание почек. Глюкозурия свидетельствует лишь о том, что уровень гликемии превысил какое-то пороговое значение. Большим недостатком исследования глюкозурии является то, что на его результатах никак не отражается гипогликемия. Таким образом, для больных СД-I ориентироваться на глюкозурию для подбора дозы инсулина неприемлемо. При интенсивной инсулинотерапии уровень глюкозы в крови исследуется как минимум перед каждым приемом пищи. Дополнительно каждую неделю гликемический профиль определяют полностью натошак, перед каждым приемом пищи, через 2 ч после каждого приема пищи, перед сном и ночью. При традиционной инсулинотерапии, если возможен самоконтроль, его проводят 3 раза в неделю, если нет — 1 раз в неделю.

Наиболее важным, можно сказать основным, показателем качества компенсации СД является содержание гликированного гемоглобина (HbA_{1c} и HbA_{1c}). Уровень гликированного гемоглобина позволяет оценить качество компенсации СД на протяжении предшествовавших 110–120 дней. В эритроциты глюкоза поступает инсулиннезависимо. Гликозилирование («осахаривание») гемоглобина является необратимым процессом, и его степень прямо пропорциональна концентрации глюкозы, с которой он контактировал на протяжении 110 дней своего существования. При постоянной гипергликемии гликозилированию может подвергнуться до 20 % всего гемоглобина. Аналогичным образом, гликозилированию подвергаются многие другие белки, а также мембранные и клеточные структуры, что имеет принципиальное значение в патогенезе поздних осложнений СД. Уровень HbA_{1c} рекомендуется исследовать каждые 3 мес (1 раз в квартал). HbA_{1c} — это субфракция HbA_{1c} . Уровень HbA_{1c} более информативен при наличии у пациента почечной недостаточности, поскольку повышенный уровень мочевины влияет на показатели HbA_{1c} , завышая их.

Фруктозамин представляет собой продукт взаимодействия глюкозы с некоторыми плазменными белками, прежде всего с альбумином, который имеет время полужизни около 14 дней. Недостатком метода является его дороговизна, и в настоящее время исследование уровня фруктозамина показано только при гемоглобинопатиях. В норме концентрация фруктозамина

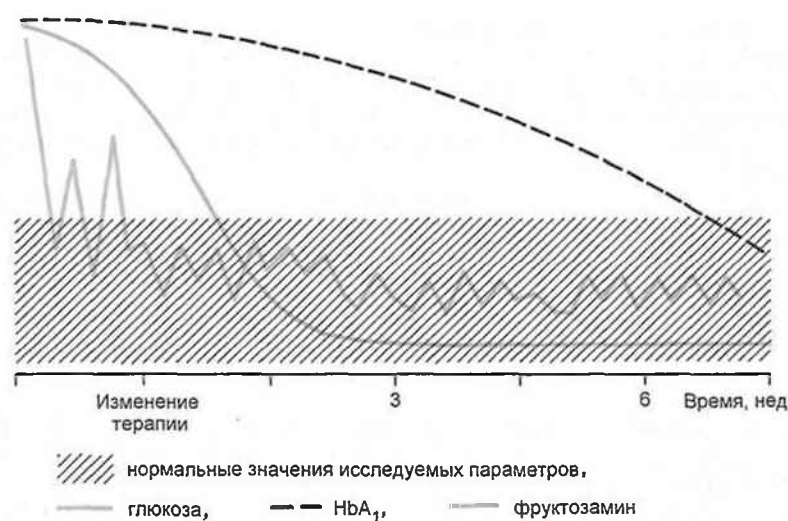


Рис. 10.9. Содержание гликированного гемоглобина, фруктозамина и глюкозы в крови на фоне компенсации сахарного диабета после изменения сахаропонижающей терапии.

на составляет 2—2,8 ммоль/л, удовлетворительной компенсации соответствуют показатели до 3,2 ммоль/л, декомпенсации — более 3,7 ммоль/л (рис. 10.9).

Во время «медового месяца» (фаза ремиссии СД) собственная инсулинопродукция, пусть в небольшом объеме, но все же сохранена. Несмотря на это, пациент продолжает получать инсулинотерапию. В этой фазе заболевания остаточная секреция инсулина чем-то сходна с базальной, поэтому в ряде случаев от инъекций ИСД удастся временно отказаться и вводить только ИКД перед основными приемами пищи в зависимости от количества ХЕ, содержащихся в пище, которую предполагается съесть.

На сегодняшний день единственным клинически приемлемым способом введения инсулина для постоянной инсулинотерапии являются подкожные инъекции. Внутримышечное и внутривенное введение показано только в неотложных ситуациях и во время больших оперативных вмешательств.

На фармакокинетику подкожно введенного инсулина влияет несколько факторов. При введении под кожу живота инсулин резорбируется наиболее быстро: действие начинается примерно через 15—30 мин. Максимальный эффект развивается через 45—60 мин. При инъекциях в бедро резорбция, наоборот, происходит наиболее медленно. Эффект развивается примерно через 60—90 мин. По сравнению с инъекцией под кожу живота из места введения на бедре резорбируется только 75 % введенного инсулина. Скорость и объем резорбции при инъекциях в плечо занимают промежуточное положение. Исходя из перечисленных закономерностей, ИКД обычно рекомендуют вводить под кожу живота, а ИСД — в плечо или бедро. Разогревание непосредственно места инъекции значительно увеличивает скорость резорбции, при массаже места инъекции скорость резорбции увеличивается на 30 %.

На фармакокинетику инсулина оказывает влияние доза препарата. Если ввести подкожно 36 ЕД ИКД, его действие может продолжаться 12 ч и более (почти как ИСД). Таким образом, при необходимости введения столь большой дозы ИКД (крайне редко) ее лучше разделить пополам и сделать

две инъекции. Места инъекций в пределах одной области (живот, плечо, бедро) необходимо постоянно менять. Расстояния между проколами кожи должны составлять не менее 1 см. Дезинфицировать кожу перед инъекциями инсулина не надо. ИКД является раствором, и перед его набором нет необходимости взбалтывать или трясти ампулу. Инсулины замедленного действия — это суспензии, т.е. в ампуле всегда образуется осадок, и перед набором ее нужно хорошо взболтать.

Помимо стандартного метода введения инсулина с помощью шприца, достаточно широко используется введение инсулина с помощью шприц-ручек и реже дозаторов инсулина.

Инсулиновая шприц-ручка по форме напоминает обычную чернильную, несколько большего размера. Главное преимущество шприц-ручек заключается в том, что шприц с инсулиновой емкостью компактно объединены. Шприц-ручку можно носить в пиджаке или в сумке, а сама процедура инъекции значительно менее громоздка, чем инъекция шприцем. Это делает шприц-ручку незаменимой для физически и социально активных пациентов (как правило, с СД-I).

Установка дозатора инсулина подразумевает подкожное введение тонкой иглой с бабочкой, куда по миниатюрному катетеру поступает ИКД. Игла остается под кожей на протяжении всех 24 ч, поэтому перед ее установкой место инъекции необходимо хорошо продезинфицировать. Подача инсулина осуществляется непрерывно, согласно программе, которая задается портативному компьютеру. Размер всего аппарата не превышает пачки сигарет. Главным преимуществом инсулинотерапии с помощью дозаторов является введение одного только ИКД, что само по себе более физиологично, поскольку абсорбция базального ИКД подвергается меньшим колебаниям, чем абсорбция инсулина продленного действия. Базальная подача ИКД дозатором осуществляется со скоростью 0,8—1 ЕД/ч (при беременности до 2—3 ЕД/ч). Инсулин, требующийся во время еды, подается дискретно в зависимости от количества употребляемых углеводов, причем нужная доза выбирается индивидуально самим больным.

10.8. Таблетированные сахаропонижающие препараты

Общие принципы лечения СД-II. Подбор адекватной терапии и достижение желаемой степени компенсации заболевания у пациентов с СД-II зачастую представляют большие трудности, чем при СД-I. Последний является патогенетически достаточно однородным заболеванием: у пациента в организме отсутствует инсулин, и для лечения пациент получает его в виде инъекций. СД-II, как неоднократно указывалось, патогенетически значительно гетерогенен. Именно это и затрудняет подбор оптимального с патогенетической точки зрения лечения в каждом конкретном случае. Патогенетический подход к терапии СД-II строится на понимании стадийности его развития: от метаболического синдрома через стадию манифестного СД-II при отсутствии потребности во введении инсулина, вплоть до инсулинпотребного СД-II. Среди пациентов с СД-II необходимо сразу выделить больных без ожирения (СД-IIa). Эта группа пациентов нуждается в особом наблюдении, поскольку именно они имеют наибольший риск быстрого формирования инсулинзависимости.

Абсолютное большинство больных СД-II имеют ожирение, они в свое время прошли через стадию метаболического синдрома. Первым, постоян-

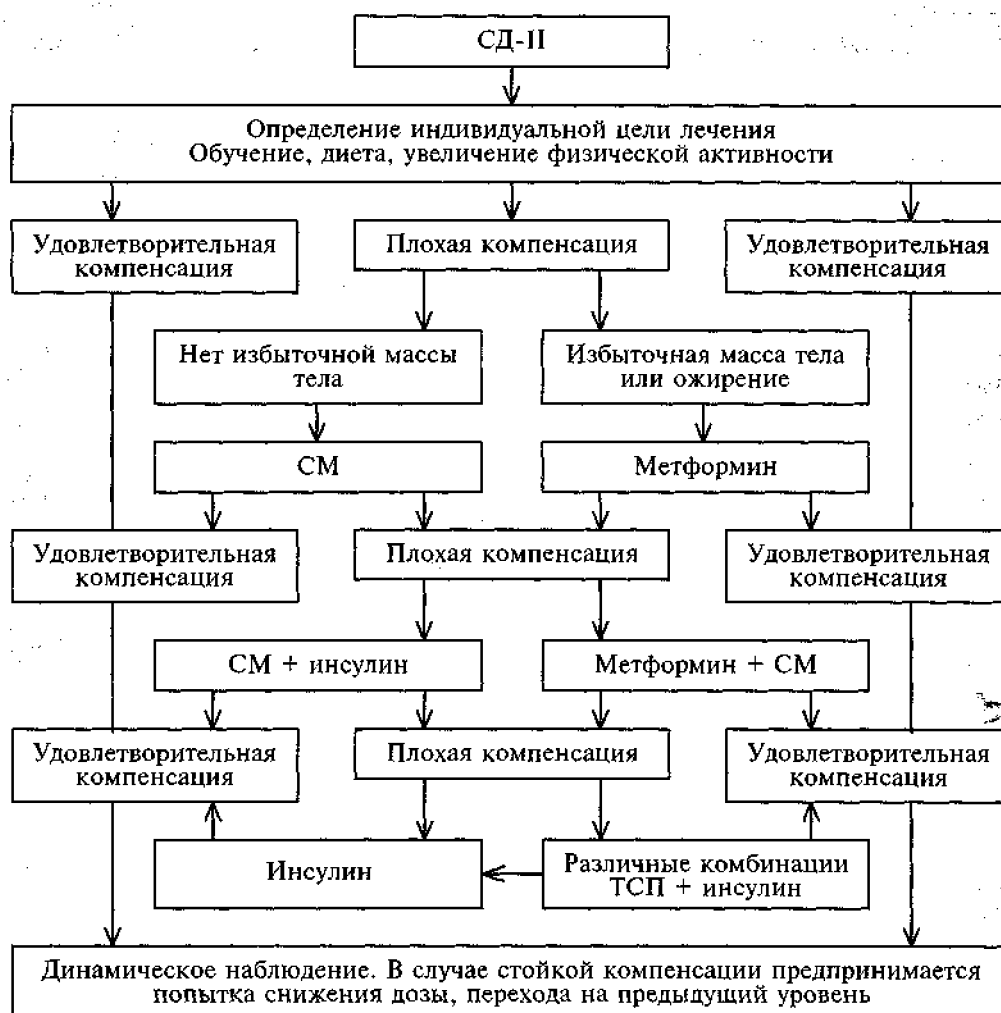
но сопровождающим лечение этих пациентов мероприятием является попытка преодоления инсулинорезистентности как основного в данном случае патогенетического механизма. Преодоление инсулинорезистентности возможно только на фоне снижения массы тела, которое достигается соблюдением гипокалорийной диеты и увеличением физических нагрузок. Наиболее оптимальны ежедневные однотипные и дозированные физические нагрузки. Определяющим фактором эффективного лечения СД является обучение больных. Цель его — создать мотивацию адаптации в качественно новых условиях жизни, связанных с заболеванием. Только после обучения возможно достижение максимального эффекта от диетотерапии и медикаментозного лечения.

Диета в качестве монотерапии может сохранять свою эффективность на протяжении длительного периода, однако на определенном этапе для поддержания оптимальной компенсации заболевания к диете необходимо добавить таблетированные сахаропонижающие препараты (ТСП). Имеются две основные группы препаратов: производные сульфонилмочевины (СМ) и бигуаниды. Среди бигуанидов в настоящее время используется только метформин (глюкофаж, сиофор). Его назначение наиболее оправдано у больных СД-II, сочетающимся с ожирением, при отсутствии тяжелой сердечно-сосудистой патологии, заболеваний печени и почек. Для препаратов СМ имеются более широкие показания. Следует отметить, что лечение рекомендуется начинать не с наиболее мощного глибенкламида, а с более мягких препаратов, например с гликлазида, амарила и др. Назначение одновременно двух и более препаратов из группы СМ противопоказано. При невозможности достижения желаемой компенсации с помощью монотерапии показана комбинация метформина и СМ. Если стойкая компенсация заболевания достигнута, необходимо предпринять попытку снижения дозы препарата или возврата к монотерапии. Одной из самых сложных проблем клинической диабетологии является развитие резистентности к препаратам СМ, требующая назначения инсулинотерапии (см. ранее).

Средства, замедляющие всасывание в кишечнике углеводов, практически не имеют самостоятельного значения в лечении СД-II. Гуар, являясь балластным веществом, снижает скорость всасывания глюкозы в кишечнике. Акарбоза (глюкобай), воздействуя на ферментные процессы в кишечной стенке, предотвращает расщепление сложных углеводов до простых, уменьшая, таким образом, скорость резорбции и поступления глюкозы в печень. Следовательно, указанные препараты оказывают не гипогликемизирующее, а антигипергликемизирующее действие. Гуар и акарбоза могут назначаться только на отдельных этапах комплексного лечения.

Критерии перехода от одного варианта терапии к другому индивидуальны. У молодых пациентов, которым предстоит долгая жизнь с СД, необходимо добиваться поддержания гликемии натощак и гликированного гемоглобина на уровне, близком к нормальному; уровень гликемии через 2 ч после еды не должен превышать 8 ммоль/л; в моче не должна определяться глюкоза. У пожилых пациентов и больных с ограниченным интеллектом, а также у тех, состояние здоровья и психики которых не позволяет рассчитывать на соблюдение назначений и рекомендаций, вполне допустимо поддержание гликемии на уровне 7—11 ммоль/л. Тяжелым больным с множеством сопутствующих заболеваний, часто нуждающимся в постоянном уходе, вполне достаточно поддерживать гликемию в пределах 8—14 ммоль/л. Во втором и третьем случаях целью лечения является не предупреждение поздних осложнений, до выраженных степеней которых пациенты чаще не доживают, а предотвращение симптомов декомпенсации СД (схема 10.3).

Схема 10.3. Алгоритм лечения сахарного диабета II типа



Разобрав основные подходы к лечению СД-II, рассмотрим подробнее особенности терапии отдельными ТСП.

Производные сульфонилмочевины. Основным органом-мишенью производных сульфонилмочевины (СМ) являются β -клетки панкреатических островков. Экстрапанкреатические эффекты этой группы препаратов имеют второстепенное значение. СМ связываются на мембране β -клеток со своими специфическими рецепторами. Это приводит к закрытию АТФ-зависимых калиевых каналов и деполяризации клеточной мембраны, что в свою очередь способствует открытию кальциевых каналов. Поступление кальция внутрь β -клеток приводит к дегрануляции и выбросу инсулина в кровь (рис. 10.10).

Как указывалось, в норме в ответ на увеличение уровня гликемии выброс инсулина происходит двухфазно. Если терапия СМ ведется корректно, то препараты повышают чувствительность β -клеток к стимуляции глюкозой и основная часть стимулированного выброса будет более физиологично со-

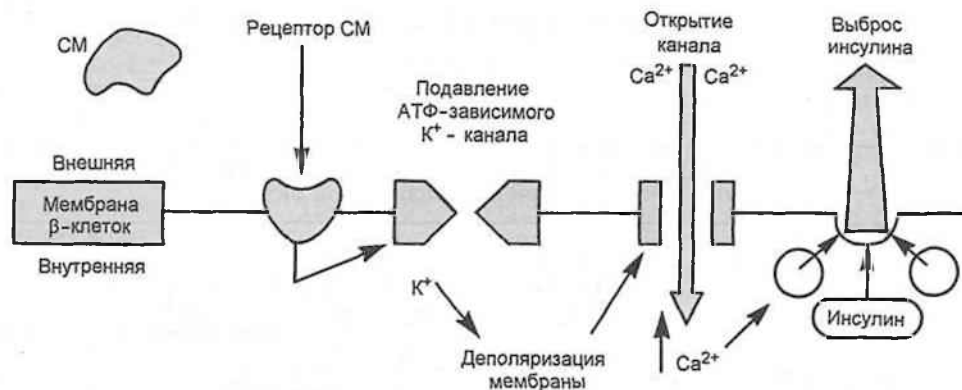


Рис. 10.10. Механизм действия препаратов сульфонилмочевины (СМ).

ответствовать приему пищи. При назначении слишком больших доз и без четких к тому показаний, особенно в сочетании с хроническим нарушением диеты, происходит гиперстимуляция β -клеток, и они находятся в состоянии постоянной гиперстимуляции. При этом физиологические, пищевые колебания инсулина нивелируются, что усиливает периферическую инсулинорезистентность, гиперинсулинемию и гипергликемию. Постоянная гипергликемия в сочетании с гиперстимуляцией β -клеток большими дозами СМ приводит к истощению («сгоранию») последних, и у пациента развивается инсулинизависимость.

Прямым показанием для назначения СМ является СД-II у пациентов с нормальной массой тела, отчетливой гипергликемией натощак, сниженным уровнем С-пептида. При ацетонурии (особенно повторной, при отсутствии указаний на голодную диету), прогрессирующем похудании, значительном снижении уровня С-пептида, отсутствии его повышения после приема пищи или в тесте с глюкагоном функциональные резервы островкового аппарата следует расценить как истощенные, и пациенту показан перевод на тот или иной вариант инсулинотерапии.

При снижении массы тела необходимо уменьшить дозу СМ, поскольку при этом чувствительность к инсулину возрастает и увеличивается риск развития гипогликемии. К сожалению, на фоне терапии СМ пациенты, как правило, не теряют, а прибавляют в массе тела. Особенно это касается пожилых больных. Риск развития тяжелой гипогликемии у пациентов, получающих СМ, составляет примерно 1 случай на 50–2000 в год. У пациентов преклонного возраста этот риск увеличивается на 10–20 %. Причиной последнего феномена, по-видимому, является недостаточность питания, потенцирующая эффект других медикаментов, гепатопатии с недостаточностью глюконеогенеза, а также почечная недостаточность, приводящая к кумуляции СМ. Свою роль играет бесконтрольное длительное назначение препаратов без попытки снизить дозу. Часть пациентов с возрастом теряют массу тела, однако зачастую им продолжают назначать СМ в прежней дозировке. Смертность от тяжелой гипогликемии на фоне приема СМ колеблется между 6 и 18 % — в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний.

Начинают терапию СМ по-разному, в зависимости от того, к какой группе принадлежит препарат. Практически не использующиеся в настоящее время препараты первой генерации (толбутамид, талазамид) назначают

Побочные эффекты препаратов сульфонилмочевины	
Гипогликемии	При приеме недостаточного количества пищи, алкоголя Почечная недостаточность и кумуляция препарата Аддитивный эффект или несочетаемость с препаратами других групп СМ длительного действия (12—72 ч) Сохранение прежней дозы препарата, несмотря на снижение массы тела
Картина крови	Очень редко лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения
Аллергические реакции	Описаны во всевозможных проявлениях, однако встречаются очень редко. Возможны перекрестные реакции с другими препаратами СМ, диуретиками, пробенецидом
Холестатическая желтуха	Очень редко; по-видимому, как редкий вариант аллергической реакции
Антабусный эффект	Приливы, боли в животе, диарея. Наблюдается редко; чаще при приеме карбутамида и хлорпропамида
Задержка жидкости	Карбутамид и хлорпропамид увеличивают чувствительность почечного эпителия к вазопрессину. Это свойство лежит в основе применения этих препаратов при несахарном диабете

с больших доз, а после достижения нужного эффекта их постепенно снижают до поддерживающих. Препараты второй генерации (глибенкламид, гликлазид, глипизид, гликвидон), напротив, сначала назначают в минимальной дозе, а затем постепенно увеличивают ее вплоть до стабильной нормализации гликемии. Обычно СМ рекомендуется принимать за 30 мин до еды.

СМ первой генерации, использовавшиеся с начала 60-х годов, в настоящее время уступили свое место более активным препаратам второй генерации, которые дают меньшее число побочных эффектов. К СМ первой генерации относятся хлорпропамид, карбутамид, толбутамид, толазамид. В настоящее время из этой группы препаратов продолжают выпускать только хлорпропамид, который, хотя и редко, но используется для лечения несахарного диабета.

Препараты второй генерации получили наибольшее распространение (табл. 10.10). Среди СМ наиболее сильный сахаропонижающий эффект дает глибенкламид. Как уже указывалось, начинать лечение СМ с этого препарата нецелесообразно. Необходимость в его назначении, как правило, появляется позднее, при неэффективности других СМ.

Глибенкламид (даонил, манинил, эуглюкон, глюкобене, глюкоред, антибет). Начало сахаропонижающего эффекта развивается через 40 мин после приема, пик концентрации достигается через 2 ч и сохраняется в течение 6 ч, продолжительность действия — 10—12 ч. Метаболизируется в печени, выводится в основном в виде метаболитов: 50 % с мочой, 50 % с желчью. Период полувыведения составляет около 10 ч. Лечение начинают с минимальных доз препарата — 2,5 мг (1/2 таблетки) за 30 мин до завтрака. При отсутствии эффекта через несколько дней можно приступить к медленному повышению дозы.

Если одноразовый прием 5 мг препарата не ведет к желаемому терапевтическому эффекту и уровень гликемии утром натошак превышает целевой, необходимо добавить вечернюю дозу (за 30 мин до ужина), тоже начи-

Т а б л и ц а 10.10. Характеристика препаратов сульфонилмочевинны второй генерации

Международное название	Коммерческое название	Содержание препарата в 1 таблетке, г	Высшая суточная доза, г	Длительность действия, ч
Глибенкламид	Манинил Даонил Эуглюкон Глюкобене	0,005 0,0035 0,00175	0,015	20—24
Глипизид	Глибинеz Минидиаб	0,005	0,02	8—12
Гликлазид	Диабетон Диамикрон Предиан	0,08	0,32	8—10
Гликвидон	Глюренорм	0,03	0,018	8

ная с 2,5 мг. Как и при назначении других СМ, $\frac{2}{3}$ всей дозы принимается утром, а $\frac{1}{3}$ — перед ужином. Увеличение дозы глибенкламида выше 15 мг к усилению его эффектов не приводит.

Помимо стандартной формы глибенкламида, в настоящее время производится так называемая микронизированная форма — манинил-1,75 и манинил-3,5 с высокой биодоступностью. При использовании этого препарата начальная доза составляет 1,75 мг, а максимальная — 10,5 мг.

Гликлазид (диабетон, диамикрон). Сахаропонижающее действие начинается через 30 мин после приема, пик — через 2—3 ч, продолжительность действия достигает 12 ч. Метаболизируется в печени, на 60—70 % выводится почками. Начальная суточная доза — 40—80 мг, максимальная — 320 мг на 2 приема, по 2 таблетки утром и вечером. Помимо сахаропонижающих свойств, препарат оказывает положительное действие на микроциркуляцию, гемостаз и реологические свойства крови.

Глипизид (глибенеz, минидиаб). Сахаропонижающее действие начинается через 10—30 мин после приема. Максимальная концентрация отмечается через 1,5 ч, продолжительность действия 8—10 ч. Полностью метаболизируется и выводится с мочой в виде неактивных метаболитов. Препарат не кумулирует и представляет минимальную опасность в плане развития гипогликемии. Начальная доза — 2,5—5 мг, максимальная суточная — 20 мг. Препарат принимается 2—4 раза в день перед основными приемами пищи.

Гликвидон (глюренорм). Поскольку около 95 % глюренорма выделяется через кишечник, это практически единственный препарат, который можно назначать пациентам с заболеваниями почек. Гипогликемизирующее действие начинается через 40 мин после приема, своего пика достигает через 2 ч и продолжается до 6—8 ч. Диапазон доз глюренорма достаточно широк — от 30 до 180 мг (1—6 таблеток). Начальная доза — 30 мг утром до еды, при отсутствии эффекта ее постепенно увеличивают, по необходимости — до 180 мг. Кратность приема 2 раза, а при больших дозах — 3 раза в день. Если назначается максимальная доза 180 мг, препарат принимается по 2 таблетки 3 раза в день.

Глимепирид (амарил). Помимо панкреатических эффектов, заключающихся в стимуляции секреции β -клеток, оказывает внепанкреатическое действие. Увеличивая число транспортеров глюкозы в мышечной и жиров-

вой ткани, глимепирид уменьшает инсулинорезистентность. Важным преимуществом глимепирида является возможность приема препарата 1 раз в день. Начальная доза составляет 1 мг. При необходимости с интервалом в 1—2 нед дозу увеличивают до 2, 3, 4 и 6 мг в день. Максимальная рекомендуемая доза составляет 8 мг в день.

Бигуаниды. О гипогликемизирующих эффектах производных гуанидина было известно задолго до открытия инсулина. Первые препараты (синталин А и В) оказались малоэффективными, обладая при этом высокой токсичностью. С 60-х годов в клиническую практику вошли фенилэтилбигуаниды (фенформин, диботин) и бутилбигуаниды (адебит, буформин, силубин). Наиболее мощным препаратом оказался фенформин. Из-за повышенной частоты развития спонтанного лактат-ацидоза (64 случая на 1 млн больных в год), начиная с конца 70-х годов, эти препараты запрещены для использования.

В настоящее время широкое распространение получил диметилбигуанид метформин. При использовании *метформина* (глюкофаж, сиофор) лактат-ацидоз развивается исключительно редко (не более 2,4 случая на 1 млн больных в год и, по-видимому, только при несоблюдении известных противопоказаний). Вероятно, это связано с тем, что метформин в значительно меньшей степени кумулирует, не накапливается в мышцах, которые являются основным продуцентом лактата в организме, и имеет время полужизни в кровяном русле всего порядка 3 ч. В случаях развития лактат-ацидоза на фоне его приема речь, как правило, идет не о метформининдуцированном, а метформин-ассоциированном ацидозе. На практике и при описании случаев эти понятия разграничивались далеко не всегда. Лактат-ацидоз той или иной степени тяжести может развиваться и без приема медикаментов — на фоне сердечной, почечной и печеночной недостаточности, а также при алкогольном эксцессе. Летальность при истинном бигуанидиндуцированном лактат-ацидозе высока и составляет порядка 33 %.

Связываясь с фосфолипидами клеточных мембран и меняя их поверхностный потенциал, метформин оказывает разнообразное метаболическое действие. Поскольку метформин напрямую не влияет на секрецию инсулина β -клетками, его эффекты принято обозначать не как гипогликемические, а как антигипергликемические. Механизм действия метформина прежде всего связан с усилением поглощения глюкозы скелетными мышцами за счет снижения периферической инсулинорезистентности, а также с подавлением печеночного глюконеогенеза.

Таким образом, механизм действия метформина в отличие от СМ не связан с повышением продукции инсулина. Возможное повышение уровня лактата при использовании бигуанидов связано, во-первых, со стимуляцией его продукции в мышцах, а во-вторых, с тем, что лактат и аланин являются основными субстратами подавляемого при приеме метформина глюконеогенеза. На сегодняшний день следует исходить из того, что метформин, назначенный по показаниям и с учетом противопоказаний, лактат-ацидоза не вызывает.

Биодоступность метформина составляет 50—60 %. Максимальная концентрация в плазме отмечается через 1—2 ч после приема, время полужизни в плазме — от 1,5 до 4,9 ч. Местом максимального накопления препарата является тонкая кишка. Через 12 ч 90 % препарата обнаруживается в моче, т.е. метаболизация препарата минимальна. При избыточной продукции лактата (в норме 140 г/день) на фоне гипоперфузии, печеночной и/или почечной (основной путь экскреции препарата) недостаточности и ацидоза замедление метформином печеночного метаболизма лактата может оказаться весомым.

Метаболические эффекты и механизм действия метформина	
Эффекты	Механизм действия и клиническое значение
Снижение инсулино-резистентности	Повышение чувствительности тканей к инсулину Увеличение числа (плотности) инсулиновых рецепторов Улучшение транспорта глюкозы внутрь клетки Подавление печеночного глюконеогенеза, усиление гликогеногенеза и гликолиза
Замедление резорбции глюкозы в кишечнике	Подавление активного транспорта глюкозы в тонкой кишке (около 10 % глюкозы в неизменной форме попадает в толстую кишку)
Подавление аппетита	При лечении метформином масса тела в среднем снижается на 1,5 кг в год, тогда как на фоне СМ увеличивается на 5,2 кг в год
Нормализация липидного спектра	Уровень триглицеридов падает на 20—50 %, холестерина — на 10 %, свободных жирных кислот на 17 %. Содержание ЛПВП увеличивается на 28 %, липолиз замедляется на 25 %
Улучшение фибринолиза и снижение агрегационных свойств тромбоцитов	Подавление ингибитора активатора тканевого плазминогена-1

Метформин является ТСП выбора у пациентов с ожирением, а также при отсутствии явного ожирения, но при показателе соотношения окружностей талии и бедер более 1 у мужчин и более 0,85 у женщин. Превышение приведенных показателей в большинстве случаев сочетается с выраженной инсулинорезистентностью и висцеральным ожирением. Именно в этой ситуации с помощью метформина можно добиться наилучшего эффекта. Это положение имеет надежные клинические и научные обоснования.

Лечение метформином начинают с небольших доз — 250—500 мг утром во время или непосредственно после завтрака, чтобы избежать диспепсических реакций. Гипогликемический эффект обычно проявляется через 2—3 дня. Далее при необходимости дозу увеличивают до 500 мг 3 раза в день или по 850 мг 2 раза в день (утром и вечером). Чувствительность к препарату и, следовательно, эффективная доза индивидуально варьирует. Максимальная суточная доза составляет 3 г (по 2 таблетки 3 раза в день).

Побочные эффекты если и развиваются (около 10 % случаев), то в самом начале лечения, и достаточно быстро уходят у большинства пациентов. К ним следует отнести метеоризм, поташнивание, неприятные ощущения в эпигастральной области, снижение аппетита и металлический вкус во рту. Диспепсическая симптоматика в основном связана с замедлением всасывания глюкозы в кишечнике, что приводит к усилению процессов брожения. В редких случаях при длительном применении препарата возможно развитие нарушения кишечной абсорбции витамина В₁₂. Непереносимость метформина по тем или иным причинам отмечается не более чем у 5 % пациентов.

На фоне приема метформина контроль уровня лактата производится не реже 2 раз в год, но немедленно при появлении жалоб на мышечные боли. Исследование проводится натощак, после получасового состояния покоя. В норме уровень лактата составляет 1,3—3 ммоль/л.

К препаратам, замедляющим всасывание глюкозы в кишечнике, относятся акарбоза и гуар.

Противопоказания к назначению метформина	
Противопоказания	Заболевания и состояния
Любая форма печеночной дисфункции	В том числе алкоголизм, даже при отсутствии явной патологии печени
Почечная недостаточность	Пограничным уровнем креатинина является 132 ммоль/л для мужчин и 124 ммоль/л для женщин. При снижении клиренса эндогенного креатинина менее 50 мл/мин метформин противопоказан
Гипоксические состояния	Гипоперфузия (шок, инфаркт миокарда), облитерирующие заболевания артерий, шок, сепсис, легочная эмболия, легочная недостаточность, выраженная анемия
Ацидоз	В избытке кислые метаболиты циркулируют при острых инфекционных заболеваниях, остром панкреатите, гангрене, сепсисе, голодном кетозе, кетоацидозе
Прочее	Беременность, лактация, значительно редуцированная диета, преклонный возраст. Лактат-ацидоз в анамнезе, прекоматозные состояния (кетоацидоз, гипогликемия, гиперосмолярность). Периоперационный период (перед операцией и несколько дней после нее). Временная отмена метформина необходима перед введением рентгеноконтрастных веществ, которые могут вызвать внезапное нарушение функции почек

Глюкобай (акарбоза). Дисахариды и олигосахариды в кишечнике не всасываются. Вначале они расщепляются кишечными α -гликозидами до моносахаридов, которые всасываются в тонкой кишке. Акарбоза (глюкобай) представляет собой псевдотетрасахариды, которые, конкурируя с моносахаридами, обратимо блокируют пищеварительные ферменты α -гликозидазы и, таким образом, замедляют процессы последовательного ферментирования и всасывания углеводов во всей тонкой кишке. При подавлении α -гликозидаз снижается скорость резорбции и поступления глюкозы в печень. Снижение концентрации глюкозы в портальной крови способствует ее лучшей утилизации печенью. В кишечнике акарбоза практически не всасывается.

Указанный механизм действия приводит к снижению уровня постпрандиальной (после приема пищи) гипергликемии примерно на 20 % (около 2,2 ммоль/л) и сглаживанию суточной сахарной кривой. Таким образом, акарбоза эффективна при высоком уровне гликемии после еды (антигипергликемическое действие) и нормальном натошак. Для достижения последнего чаще всего приходится использовать другие ТСП. Фармакокинетику СМ и метформина акарбоза не меняет.

Таким образом, понятно, что акарбоза способна оказать свое антигипергликемическое действие только тогда, когда диета пациента представлена главным образом сложными углеводами (крахмал) и лечение ею практически неэффективно при обильном употреблении простых сахаров. Последние должны составлять не более 40 % всех углеводов.

Для предотвращения побочных реакций лечение начинают с небольших доз глюкобая (выпускается в виде таблеток по 50 и 100 мг). Начальная доза 50 мг 3 раза в день. Таблетки действуют, только если их принимают не разжевывая, с небольшим количеством жидкости, непосредственно перед едой или вместе с приемом пищи. Далее, примерно через 1–2 нед, если

возникает необходимость, дозу увеличивают до 100 мг 3 раза в сутки (средняя доза). Максимальная доза — 3 раза по 200 мг.

Побочные эффекты акарбозы неопасны, но могут быть очень неприятны для больных. В толстую кишку поступает значительно большее, чем обычно, количество углеводов. Они перерабатываются бактериальной флорой со значительным газообразованием. У пациентов возникают метеоризм и диарея с отходом большого количества газов. Со временем при продолжении лечения выраженность симптомов уменьшается. При постепенном увеличении дозы их вообще можно избежать. При передозировке препарата рекомендуется на 4—6 ч исключить из рациона продукты и напитки, содержащие углеводы.

На фоне терапии глюкобаем гипогликемия не развивается. Однако следует учесть, что если гипогликемия появилась по другим причинам (передозировка СМ, в комбинации с которыми применялся глюкобай), акарбоза замедляет всасывание перорально принимаемых для ее коррекции углеводов. Пациентов необходимо информировать, что в этой ситуации они должны принимать препараты или продукты, содержащие глюкозу (виноградный сахар), — лимонад, таблетированную глюкозу. Пищевой сахар, овощи и мучные изделия в этой ситуации оказываются неэффективными.

Противопоказанием для использования акарбозы при СД являются хронические заболевания кишечника, острые и хронические гепатиты, панкреатиты, колиты. Из-за отсутствия достаточного опыта принимать акарбозу не рекомендуется при беременности, лактации и пациентам моложе 18 лет.

Гуар. Препарат является балластным веществом. Это бескрахмальный, не всасывающийся в кишечнике полисахарид, который благодаря гелеобразующему свойству значительно увеличивает вязкость жидкой пищи и за счет утолщения диффузионного слоя углеводов около ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки замедляет их всасывание. Увеличивая объем химуса и замедляя опорожнение желудка, гуар ускоряет появление чувства насыщения. Таким образом, замедляя всасывание углеводов, гуар, как и акарбоза, относится к антигипергликемическим средствам, основной особенностью которых является предотвращение постпрандиальной гипергликемии.

Поскольку препарат имеет высокую водопоглощающую способность, для его эффективного применения необходим достаточный прием жидкости. Начинают с небольших доз. Сначала непосредственно перед едой, вместе с которой нужно выпивать как минимум 250 мл прохладной жидкости, принимают половину одной дозы (2,5 г). Постепенно дозу увеличивают втрое — по 1 пакету 3 раза в день. Гуар можно добавлять к различным блюдам или размешивать в напитках (сок, молоко, вода). Если пьют теплые напитки, гуар превращается в липкую массу слишком рано, что снижает его эффективность. Холодная жидкость смывает его в нижние отделы кишечника.

10.9. Острые осложнения сахарного диабета

10.9.1. Диабетический кетоацидоз

Частота развития диабетического кетоацидоза в общей популяции больных СД в ФРГ составляет 4,6 случаев на 1000 больных СД в год. В России этот показатель определенно выше и, по некоторым данным, варьирует от 5 до 20 случаев на 1000 больных в год. Смертность от кетоацидотической комы составляет в среднем 5—15 %, при этом в неспециализированных учрежде-

ниях она значительно выше. От кетоацидотической комы погибают более 16 % пациентов с СД-I.

Следует различать понятия «кетоз» и «кетоацидоз». В первом случае речь идет о гиперкетонемии без метаболического ацидоза.

Этиология. Кетоацидоз — характерное осложнение СД-I. При относительном недостатке инсулина на фоне инсулинорезистентности, т.е. при СД-II с сохранением даже минимальной секреции инсулина, для декомпенсации обмена веществ кетоацидоз нехарактерен. Таким образом, причиной диабетического кетоацидоза является абсолютный дефицит инсулина.

Основные причины развития кетоацидоза	
Причины	Заболевания и состояния
Выпадение секреции инсулина β-клетками ПЖЖ	Манифестация СД-I, инсулинпотребный СД-II (крайне редко)
Ошибки в инсулинотерапии	Недостаточная доза инсулина; введение просроченного или неправильно хранившегося инсулина; прекращение введения инсулина с суицидальной целью
Инфекции	Инфекции мочевых путей, остеомиелит, дерматиты, пневмонии, синдром диабетической стопы, инфицированные некрозы при ангиопатиях
Инфаркт миокарда, инсульт	У 10—25% больных СД — инфаркты безболевые. Инсульт может быть как причиной, так и следствием кетоацидоза
Беременность	Характерны значительное увеличение потребности в инсулине и относительная инсулинорезистентность
Состояние стресса	Шок, сепсис, травма, операция

Некоторые состояния могут быть как причиной, так и следствием кетоацидоза. Так, инфаркт миокарда, некрозы при облитерирующих заболеваниях артерий, инсульт, шок могут явиться осложнениями обезвоживания и гипоперфузии, которые развиваются при кетоацидозе. Развитию аспирационной пневмонии при кетоацидозе благоприятствует функциональный гастропарез. Тромбозы глубоких вен ног и тромбоэмболия легочной артерии могут явиться результатом повышения вязкости крови при дегидратации. В то же время любое из этих патологических состояний, развившись самостоятельно по другим причинам, у больных СД-I может стать причиной кетоацидотической декомпенсации обмена веществ.

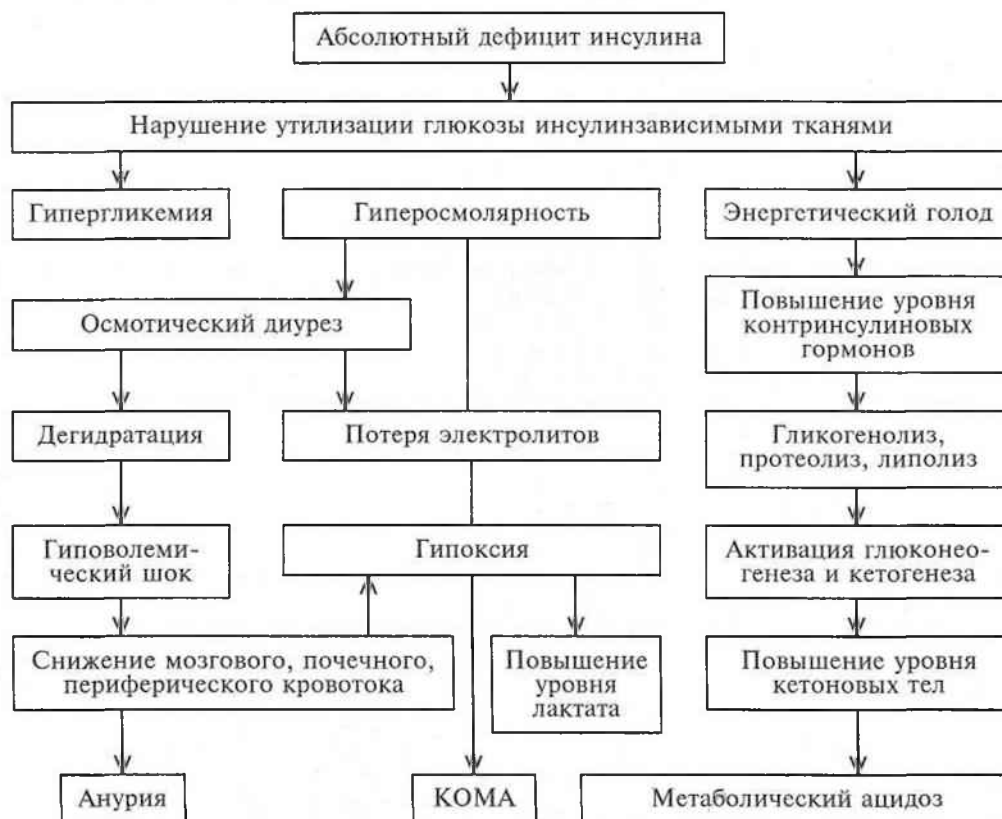
Частой причиной декомпенсации СД являются оккультные инфекции, среди них наиболее часты (56 %) остеомиелиты. При диабетической ангиопатии причиной длительно не распознаваемых хронических инфекций, как правило, является синдром диабетической стопы (см. раздел 10.10.5). Часто встречаются инфекции мочевых и дыхательных путей, кишечные инфекции.

Патогенез. В основе патогенеза кетоацидоза и кетоацидотической комы лежат избыточное высвобождение кетоновых тел при распаде жировых депо и дегидратация. Дефицит инсулина приводит к избыточному высвобождению жирных кислот из жировых депо. Избыток свободных жирных кислот усиливает глюконеогенез и синтез кетоновых тел. В условиях

неподавляемых эффектов глюкагона нарастающий энергодефицит значительно активизирует печеночный кетогенез. Кетоновые тела (ацетон, ацетоацетат, β -гидроксibuтират) представляют собой кислые продукты обмена, и при их избытке развивается метаболический ацидоз. Метаболический ацидоз запускает компенсаторную респираторную реакцию. Развивается так называемое дыхание Куссмауля. Выдыхаемый воздух в типичных случаях сначала имеет фруктовый запах, затем запах ацетона. Парциальное давление углекислого газа в крови при pH 7,1 и ниже для компенсации ацидоза может падать до 15 мм рт.ст. (в норме 36—40 мм рт.ст.). Необходимо помнить, что компенсаторная гипервентиляция, кроме того, возникает при лактат-ацидозе, уремии, а также при интоксикации салицилатами, этанолом и метанолом.

Развивающаяся при диабетическом кетоацидозе дегидратация обусловлена недостаточной тубулярной реабсорбцией при высокой концентрации глюкозы в первичной моче. Осмотический диурез приводит к потере жидкости. Кроме того, жидкость теряется через легкие при гипервентиляции. Выделение избытка кетоновых тел происходит в форме натриевых, калиевых или щелочных солей. Таким образом, за счет недостаточной реабсорбции воды, а также при гиперфункции почечного буфера, компенсирующего метаболический ацидоз, происходит потеря электролитов (схема 10.4).

С х е м а 10.4. Патогенез кетоацидотической комы



Потеря жидкости и гиперкоагуляция вызывает нарушение микроциркуляции и накопление кислых продуктов, таких как лактат. При наличии ангиопатий это может привести к развитию симптомов гипоперфузии и некрозам. Гиперкоагуляция часто обуславливает развитие тромбозов глубоких вен нижних конечностей.

Кома является результатом дегидратации клеток головного мозга, ацидоза, гипервентиляции, гипоперфузии и недостаточности механизмов внутриклеточного энергетического обеспечения. Собственно коме предшествуют такие симптомы, как тошнота, рвота, адинамия, помрачение сознания.

Клиническая картина. Первыми симптомами диабетического кетоацидоза являются потеря аппетита, тошнота, рвота. Столь же неспецифичны гипервентиляция и диспноэ. Основной жалобой нередко оказываются боли в животе — так называемый псевдоперитонит. Если при этом имеются симптомы нарушения зрения и помрачение сознания, то в первую очередь следует думать именно о кетоацидотической декомпенсации обмена веществ при СД. Гипервентиляция (дыхание Куссмауля — редкое, глубокое, шумное) и фруктовый запах выдыхаемого воздуха уже являются достаточно специфичными симптомами диабетического кетоацидоза, а если при этом еще имеется дегидратация, то диагноз может быть поставлен на основании одной только клинической картины.

Другими неспецифическими признаками при диабетическом кетоацидозе часто бывают лейкоцитоз, гипотермия, тахикардия, пульс слабого наполнения. Лихорадка всегда является признаком имеющейся инфекции, которая может быть как причиной, так и следствием декомпенсации СД-I. При псевдоперитоните могут быть выявлены симптомы раздражения брюшины и отсутствие кишечных шумов. Диагностику может осложнить наличие лейкоцитоза и рвоты. При этом рвотные массы при диабетическом кетоацидозе нередко имеют коричневатый оттенок, который может быть ошибочно расценен как рвота «кофейной гущей». Таким образом, в ситуации острого живота неясного генеза всегда нужно исследовать уровень гликемии и кетонурии. Следует помнить, что именно интраабдоминальный процесс может являться причиной декомпенсации СД-I. При лихорадке требуется особенно тщательный диагностический подход. Сам по себе кетоацидоз лихорадкой никогда не сопровождается.

Причиной ложноотрицательных результатов исследования ацетонурии может оказаться прием таких препаратов, как аспирин, L-дофа, аскорбиновая кислота. Шок с гипоперфузией при кетоацидозе может стать причиной развития сопутствующего лактат-ацидоза. При $pH < 7,0$ в печени начинается синтез лактата, высокий уровень которого подавляет образование ацетоацетата, а из кетоновых тел продолжают синтезироваться только ацетон и β -гидроксипутират. Поскольку исследование кетонурии с помощью тест-полосок основано в первую очередь на определении уровня ацетоацетата, это может стать причиной ложноотрицательных результатов. Тест-полоски на ацетонурию после открытия упаковки имеют ограниченный, достаточно короткий срок хранения. Позитивным, помимо диабетического кетоацидоза, тест оказывается при голодном и алкогольном кетозе.

Голодный кетоз может развиваться у здоровых людей при длительном голодании, при этом в моче определяются кетоновые тела. Это наблюдается уже через 12 ч голодания, однако в норме всегда сохраняется баланс между секрецией инсулина и глюкагона, т.е. в норме при голодании распад жиров и образование кетоновых тел будут происходить лишь в том количестве, какое могут метаболизировать головной мозг и мышцы. Ацидоз при этом, как правило, не развивается.

Алкоголь подавляет глюконеогенез в печени. Для здоровых людей это, как правило, не представляет опасности. Крепкие спиртные напитки, особенно в сочетании с незначительным приемом пищи, «запирают» гликогеновые резервы. Это приводит к компенсаторному усилению метаболизма жирных кислот и усилению кетогенеза. У алкоголиков прием крепких спиртных напитков, часто сочетающийся с недостаточным питанием, может привести к развитию кетоацидоза, сопровождающегося в ряде случаев гипогликемией.

Д и а г н о с т и к а. Диагноз диабетического кетоацидоза, кроме того, подтверждают исследования уровня гликемии и газового состава крови. Уровень гликемии при диабетическом кетоацидозе может не превышать 16—17 ммоль/л.

Следует кратко остановиться на основных понятиях нарушений кислотно-основного состояния (КОС). Ацидозом обозначается такое состояние, при котором имеется относительный или абсолютный избыток анионов кислот в крови; алкалоз характеризуется относительным или абсолютным увеличением в крови оснований. Все алкалозы и ацидозы подразделяются на компенсированные и декомпенсированные. При декомпенсированных нарушениях КОС изменяется соотношение концентраций кислот и оснований, результатом чего является значительный сдвиг pH (табл. 10.11). Основными лабораторными показателями, позволяющими установить характер изменения КОС, являются pH, парциальное давление CO_2 (P_{CO_2} , мм рт.ст.) и BE (сдвиг буферных оснований, т.е. разница между концентрациями буферных оснований, определенных в стандартных и данных конкретных условиях), SB (стандартный бикарбонат, т.е. концентрация бикарбоната в стандартных условиях).

Т а б л и ц а 10.11. Основные нарушения кислотно-основного состояния

Нарушения КОС	pH	P_{CO_2} , мм рт.ст.	SB, ммоль/л	BE, ммоль/л
Норма	7,36—7,42	36—44	22—26	От -2 до +2
Метаболический ацидоз	↓ или ⇐	⇐ или ↓	↓	Негативный
Метаболический алкалоз	↑ или ⇐	⇐ или ↑	↑	Позитивный
Респираторный ацидоз	↓ или ⇐	↑	⇐ или ↑	Позитивный
Респираторный алкалоз	↑ или ⇐	↓	⇐ или ↓	Негативный

Метаболический ацидоз развивается при избыточном эндогенном образовании кислых валентностей или их избыточном поступлении извне (интоксикация салицилатами, метанолом), а также задержке кислых валентностей в организме (почечная недостаточность) или избыточной потере бикарбоната (диарея, тубулопатии). Респираторный ацидоз возникает в результате респираторной недостаточности с альвеолярной гиповентиляцией различного генеза. Метаболический алкалоз развивается при избыточной потере кислот или введении избытка оснований (неукротимая рвота, избыточное введение бикарбоната, терапия диуретиками с развитием гипокалиемии, передозировка минералокортикоидами). К респираторному алкалозу приводит гипервентиляция (компенсаторная при гипоксии, психогенная, септический шок, печеночная энцефалопатия).

При диабетическом кетоацидозе КОС характеризуется метаболическим ацидозом с частичной респираторной компенсацией. Уровень pH может

снижаться до 6,8 (норма 7,36—7,42), а P_{CO_2} до 15 мм рт.ст. (норма 36—44 мм рт.ст.). При сопутствующей дыхательной недостаточности P_{CO_2} менее 25 мм рт.ст., поскольку при этом развивается выраженная церебральная вазоконстрикция с возможным развитием отека мозга. Следует иметь в виду, что на фоне лечения кетоацидоза могут происходить различные сдвиги КОС, в результате чего возникнет необходимость в их интерпретации.

В случае тяжелой декомпенсации кетоацидоза обезвоживание может достигать 10—12 % массы тела. При пальпации определяется резкое снижение тургора тканей, глазные яблоки становятся мягкими, кожные покровы и видимые слизистые оболочки — сухими. Кроме того, определяется снижение мышечного тонуса, сухожильных рефлексов, температуры тела и артериального давления. Пульс частый, слабого наполнения. Печень может значительно выступать из-под края реберной дуги. Отсутствие или слабая реакция зрачков на свет свидетельствует о развившихся структурных изменениях в стволе головного мозга и о низкой вероятности благоприятного исхода.

У пациентов, находящихся в коматозном состоянии неизвестного генеза, всегда необходимо исследовать уровень глюкозы в крови. Если достоверно известно, что у пациента имеется СД, и в то же время на месте оказывается трудно или невозможно дифференцировать гипогликемическую кому от гипергликемической, рекомендуется введение глюкозы в дозе около 40 мл 40 % раствора. В случае гипогликемии это значительно улучшит состояние и, таким образом, позволит дифференцировать эти два состояния. В случае диабетической кетоацидотической комы введение такого количества глюкозы на состоянии пациента практически не скажется.

Л е ч е н и е. Схематически последовательность лечебных мероприятий при кетоацидотической диабетической коме может быть представлена следующим образом. Такая схема наиболее приемлема при глубокой кетоацидотической коме.

Как правило, у пациента с кетоацидозом имеется гипервентиляция, и перевод на искусственное дыхание не требуется. Если больному поступает в больницу слишком поздно, то уже может развиваться угнетение дыхательного центра, являющееся результатом церебральной гипоперфузии. Шок и ацидоз благоприятствуют развитию отека легких. В этой ситуации интубация должна быть первым и неотложным мероприятием. Параллельно начинают регидратацию.

Регидратационная терапия. Регидратация является наиболее важным, первоочередным мероприятием. В течение 1-го часа переливается 1 л 0,9 % раствора хлорида натрия. Общая потребность составляет 5—10 л или 15 % массы тела и более. Начиная со 2-го часа объем вводимых растворов корригируется в зависимости от показателей ЦВД, функции почек и сердечно-сосудистой системы. Как правило, в последующие 2 ч переливается по 500 мл 0,9 % раствора хлорида натрия в час, после чего скорость переливания уменьшается до 300 мл/ч. При снижении уровня гликемии ниже 14 ммоль/л переходят на переливание 10 % раствора глюкозы.

Применение гипотонических электролитных растворов в качестве начальной регидратационной терапии таит в себе опасность развития отека мозга. При кетоацидотической коме у пациента развивается гиперосмолярная дегидратация, часто в сочетании с гипернатриемией. При дегидратации внутриклеточная среда (в частности, клетки головного мозга) оказывается относительно гиперосмолярной. На фоне энергетического дефицита трансмембранный потенциал, поддерживаемый АТФ-зависимыми ионными каналами, дестабилизируется. Если в этих условиях внутрисосудистая жид-

Схема лечения кетоацидотической комы	
Стабилизация жизненно важных функций	В случае далеко зашедшей комы с угнетением дыхательного центра может понадобиться искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Одновременно начинают регидратацию через периферическую или центральную вену
Регидратация	Наиболее важное, первоочередное мероприятие. За 1-й час переливается 1 л изотонического раствора хлорида натрия, за 2-й и 3-й — по 500 мл, после чего скорость переливания уменьшается до 300 мл/ч. При снижении уровня гликемии ниже 14 ммоль/л переходят на переливание 10 % раствора глюкозы
Катетеризация мочевого пузыря	Информация о количестве выделяемой мочи необходима для контроля за регидратационной терапией и функциональным состоянием почек
Анализ крови	Исходно определяют уровни электролитов, гликемии, креатинина, показатели КОС, печеночных ферментов, СОЭ, амилазы и липазы, КФК и МВ-КФК, компонентов свертывающей системы крови и все показатели общего анализа крови. Уровни гликемии, калия и натрия исследуются каждые 30–60 мин, показатели КОС — каждые 2–3 ч
Восполнение дефицита калия	Зависит от функционального состояния почек и исходного уровня калиемии. Сначала устанавливается мочевого катетер и делается анализ крови. При уровне калия менее 3 ммоль/л переливается 3 г/ч 4 % раствора КСI, при калиемии 3–4 ммоль/л — 2 г/ч, при калиемии 4–5 ммоль/л — 1,5 г/ч
Инсулинотерапия	Начальная доза 10 ЕД инсулина короткого действия (ИКД) внутривенно или 16 ЕД ИКД глубоко внутримышечно. В дальнейшем вводится по 6 ЕД ИКД в час внутривенно через перфузор или глубоко внутримышечно
Желудочный зонд	При гастропарезе существует опасность аспирации. Зонд устанавливают до того, как придать голове низкое положение для катетеризации подключичной вены
Центральное венозное (ЦВД) и артериальное давление	В состоянии обезвоживания и гиповолемии наиболее просто катетеризировать подключичную вену, поскольку при этом она находится в состоянии натяжения. Определение ЦВД позволяет оценивать сердечную функцию и эффективность проводимой регидратации
Бикарбонат натрия	Противопоказан при $pH \geq 7,1$
Антибиотики	При кетоацидозе лихорадка свидетельствует об имеющейся инфекции
Выяснение причины декомпенсации СД	Инфекции, острая хирургическая патология, инфаркт миокарда, прекращение введения инсулина и т.д.

кость оказывается абсолютно или даже относительно гипотоничной, избыток свободной воды по осмотическому градиенту начинает поступать в клетки. В результате этого может развиваться отек мозга.

Коррекция электролитных нарушений. На фоне регидратационной терапии и стабилизации гемодинамических показателей наблюдается следующая динамика уровня калия плазмы:

— с началом регидратационной терапии кровь разбавляется и концентрация калия уменьшается;

- восстанавливается нормальное кровоснабжение почек, что ведет к усилению выведения ионов калия;
- с улучшением органной и почечной перфузии кислотность снижается, рН увеличивается, лишние протоны начинают покидать клетку, а в обмен ионы калия поступают внутрь клетки.

Переливание одного только изотонического раствора хлорида натрия может привести к значительному падению уровня калия плазмы. Начало инсулинотерапии еще более усугубляет гипокалиемию. Инсулин обеспечивает нормальное поступление глюкозы в ткани. При этом сам процесс транспорта глюкозы внутрь клетки требует присутствия ионов калия. До введения инсулина калиевый дисбаланс, как правило, проблем не представляет. С началом инсулинотерапии уровень калиемии может упасть достаточно быстро с развитием тяжелой аритмии сердца.

Скорость переливания калийсодержащих растворов корректируется в зависимости от уровня калия в плазме, который необходимо исследовать ежечасно (табл. 10.12). ЭКГ-мониторинг позволяет выявить признаки как гиперкалиемии (прогрессирующее увеличение амплитуды зубца *T*), так и гипокалиемии (депрессия сегмента *ST*, появление зубца *U*).

Т а б л и ц а 10.12. Коррекция гипокалиемии

Уровень калия в крови, ммоль/л	Скорость переливания раствора хлорида калия, г/ч
До 3	3
3—4	2
4—5	1,5
>6	Прекратить переливание

При отсутствии экспресс-диагностики уровня калия в крови введение хлорида калия начинают примерно через 2 ч от начала инфузионной терапии со скоростью 1,5 г/ч. Суммарная потеря калия составляет от 300 до 1000 ммоль (22,5—75 г). Как правило, в течение дня должно вводиться не более 250 ммоль (18,75 г).

Инсулинотерапия. Для инсулинотерапии при кетоацидотической коме разработаны следующие правила.

- Инсулин желателно вводить внутривенно: сначала болюсную дозу, затем через перфузор. В отсутствие перфузора инсулин, как правило, вводят глубоко внутримышечно в прямую мышцу живота. Для уверенного попадания вглубь мышцы необходимо использовать длинные (не для инсулиновых шприцев) иглы. Такая игла надевается на инсулиновый шприц, и именно через нее осуществляется набор инсулина из флакона. Если длинная игла надевается на заранее наполненный шприц, в ней образуется большое «мертвое» воздушное пространство.
- Используются только препараты инсулина короткого действия (ИКД). Все растворы следует вводить подогретыми (до температуры тела).
- Исходная болюсная доза инсулина в 1-й час лечения составляет 10 ЕД внутривенно струйно или 16 ЕД глубоко внутримышечно. В по-

следующем ежечасно вводится в среднем по 6 ЕД инсулина внутривенно с помощью перфузора или глубоко внутримышечно. При достижении уровня гликемии 12–14 ммоль/л доза инсулина уменьшается в 2 раза и составляет 3 ЕД в час.

- При уровне калия менее 4 ммоль/л введение инсулина временно приостанавливается и калий вводится дополнительно.
- Если через 1 ч после начала инсулинотерапии уровень гликемии не снизился как минимум на 10 %, необходимо ввести повторную болюсную дозу 10–20 ЕД ИКД.

Цели инсулинотерапии при кетоацидотической коме на протяжении первых 24 ч:

1) снижение уровня гликемии не более чем на 2,8 ммоль/л в час, а на протяжении 1-го часа не ниже, чем до 14 ммоль/л, чтобы не спровоцировать развитие отека мозга;

2) при снижении гликемии ниже 14 ммоль/л начинают инфузию 10 % раствора глюкозы.

Быстрое снижение уровня гликемии не имеет смысла. Вначале вполне достаточно относительно низких доз инсулина, необходимых для подавления липолиза и глюконеогенеза. Раннее начало введения глюкозы является важным энергетическим подспорьем и, кроме того, предотвращает резкое падение осмолярности плазмы. Резкое падение осмолярности может привести к развитию отека мозга, по механизму аналогичному таковому при гипернатриемии и обезвоживании. При диабетическом кетоацидозе интра- и экстрацеллюлярные среды осмотически относительно уравниваются. При резком падении на этом фоне внеклеточной осмолярности равновесие опять смещается, и вода диффундирует в обезвоженные клетки, что в итоге может привести к отеку мозга, к которому наиболее предрасположены дети. Режим малых доз инсулина при кетоацидотической диабетической коме имеет следующие преимущества:

- 1) уменьшение риска развития отека мозга,
- 2) легкоуправляемый уровень глюкозы в крови,
- 3) снижение риска развития поздней гипогликемии,
- 4) легкоуправляемый уровень калия (низкий риск развития гипокалиемической фибрилляции желудочков сердца и паралитической непроходимости кишечника).

Применение бикарбоната натрия. Бикарбонат натрия (син. гидрокарбонат натрия) следует вводить только при $\text{pH} < 7,1$. При $\text{pH} > 7,1$ на фоне лечения ацидоз ликвидируется и без бикарбоната. Введение избытка буфера неблагоприятно, поскольку это может спровоцировать преходящий метаболический алкалоз, который значительно опаснее ацидоза. С подавлением липолиза при инсулинотерапии и регидратации продукция кислых валентностей и так подавляется. Метаболический алкалоз также оказывает отрицательное инотропное влияние на сердце, ухудшает диссоциацию оксигемоглобина и подавляет дыхательный центр. Большинство исследователей и клиницистов вообще не рекомендуют введение бикарбоната (особенно при отсутствии качественного и срочного лабораторного мониторинга уровней электролитов и pH). Необоснованное введение бикарбоната натрия может привести к развитию парадоксального ацидоза ЦНС и гипоксии головного мозга. Нарастание внутриклеточного ацидоза после введения бикарбоната натрия объясняется изменением трансмембранного транспорта.

Бикарбонат натрия диссоциирует на диоксид углерода и гидроксид натрия. Гидроксид натрия не может проникнуть через клеточную мембрану и связывает внеклеточный ион водорода (протон). Диоксид углерода пассивно диффундирует через клеточную мембрану внутрь клетки, где, связываясь с молекулой воды, образует угольную кислоту. Таким образом, несмотря на увеличение рН плазмы, внутри клеток прогрессирует ацидоз.

Одновременно с проводимым лечением необходимо выяснить непосредственную причину декомпенсации и развития кетоацидотической комы. Необходимо исключить острые хирургические заболевания.

Надо всегда помнить о таких возможных осложнениях кетоацидоза, как тромбозы глубоких вен, аспирационная пневмония. Достаточно редкими осложнениями диабетического кетоацидоза являются желудочно-кишечные кровотечения и ишемический колит.

Развитие отека мозга у пациентов, находящихся в кетоацидотической коме, распознается с трудом. Одним из признаков является прогрессирующее помрачение сознания или его повторное развитие.

Летальность при диабетической кетоацидотической коме ранее составляла 25 %. С развитием принципов дифференцированной терапии этот показатель снизился до 5–15%. Для пациентов старше 65 лет летальность продолжает оставаться на уровне 20 %. В 10 % случаев летальный исход связан с развитием инфаркта миокарда, в 33 % — инсульта. Другими причинами смерти могут стать шок на фоне дегидратации, тяжелые аспирационные пневмонии, аспирация с закупоркой дыхательных путей, шоковое легкое, легочные эмболии и отек мозга, который наиболее часто развивается у детей.

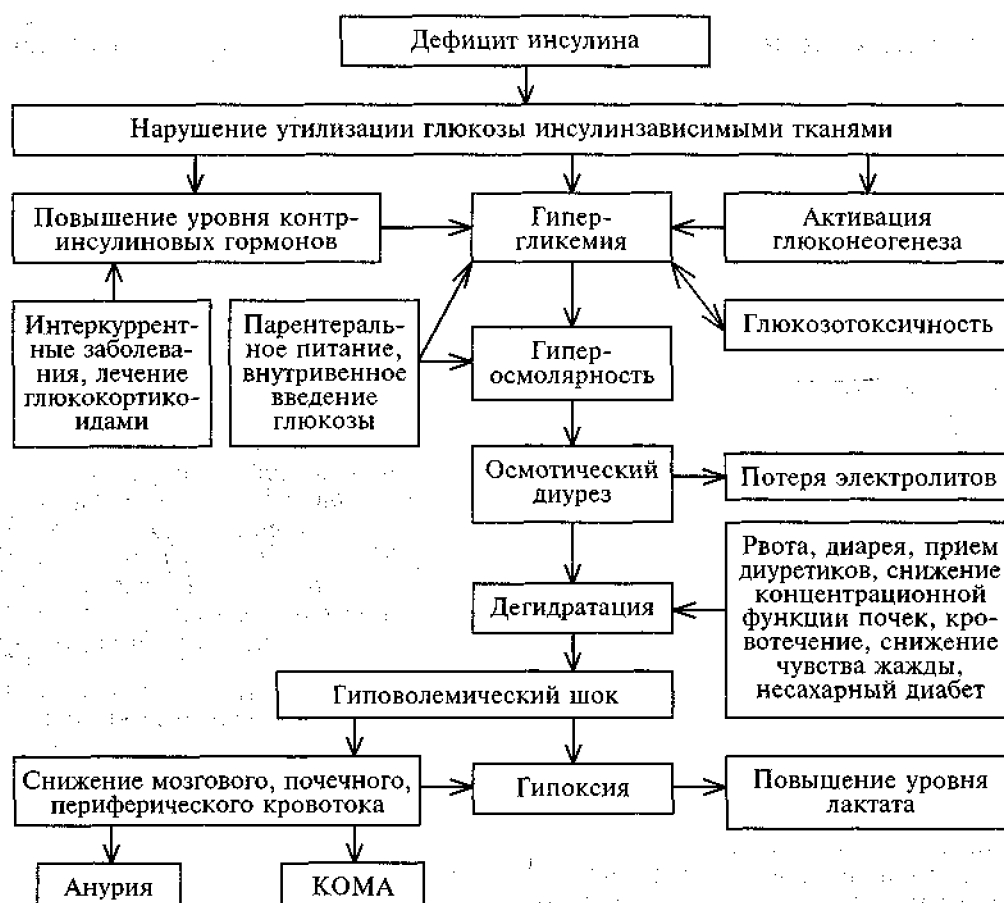
10.9.2. Гиперосмолярная кома

Этиология. Гиперосмолярная кома чаще всего развивается у пожилых пациентов с СД-II. При этом в большинстве случаев речь идет о неадекватно компенсированном или до сих пор не диагностированном СД-II. Такие пациенты чаще всего одиноки, живут без ухода, пренебрегают своим состоянием и самоконтролем и принимают недостаточно жидкости. Часто к декомпенсации приводят инфекции и нарушения мозгового кровообращения. Этому может способствовать прием диабетогенных препаратов. Возраст пациента, отсутствие диспноэ с гипервентиляцией и запахом ацетона выдыхаемого воздуха, а также отсутствие кетонурии при значительной гипергликемии в дифференциальной диагностике критических состояний при СД-II свидетельствуют о гиперосмолярной коме. Сохраняющейся при СД-II остаточной секреции инсулина оказывается достаточно для подавления липолиза и кетогенеза. Умеренной выраженности ацидоз как результат гиперлактатемии на фоне тканевой гипоперфузии все-таки может определяться (схема 10.5).

Патогенез. В основе гиперосмолярной комы лежат следующие звенья патогенеза:

- 1) гипергликемия и осмотический диурез с развитием выраженной дегидратации;
- 2) гиперосмолярность плазмы как результат гипергликемии и дегидратации;
- 3) цереброспинальная жидкость имеет такую же осмолярность, что и плазма, но концентрация глюкозы в норме в ней ниже. При выраженной

С х е м а 10.5. Патогенез гиперосмолярной некетоацидотической комы



гипергликемии для сохранения осмотического баланса в цереброспинальной жидкости увеличивается содержание натрия, поступающего из клеток головного мозга, куда в обмен попадает калий. Нарушается трансмембранный потенциал нервных клеток. Развивается прогрессирующее помрачение сознания в сочетании с судорожным синдромом.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. Особенности клинической картины гиперосмолярной комы являются:

- выраженное обезвоживание как результат значительной гипергликемии и полиурии;
- фокальные и генерализованные судороги;
- ригидность затылочных мышц в результате раздражения мозговых оболочек;
- весь комплекс признаков и осложнений дегидратации и гипоперфузии: жажда, сухость слизистых оболочек, тахикардия, артериальная гипотензия, тошнота, слабость, шок;
- тромбозы глубоких вен, часто — пневмония, вызванная грамотрицательной флорой.

Лабораторные показатели, типичные для гиперосмолярной комы	
Гликемия	33—56 ммоль/л
Осмолярность	>350 мосм/л
Газовый состав крови	Ацидоз; рН обычно $\geq 7,3$
Лактат	При периферической гипоперфузии и шоке может быть значительно повышен
Кетоновые тела	В отдельных случаях незначительное повышение
МВ-КФК, КФК	Содержание повышено как результат миолиза, централизации кровообращения и гипоперфузии
Свертываемость крови	Нарушена, повышена вязкость крови на фоне гипоперфузии. ДВС-синдром
Гематокрит	Высокий в результате гемоконцентрации

Не в каждой лаборатории могут сразу определить показатель осмолярности, однако эффективную осмолярность можно вычислить косвенно, зная показатели концентрации натрия, калия и глюкозы:

$$\text{Эффективная осмолярность (мосм/л)} = 2 [\text{Na}^+ + \text{K}^+ (\text{ммоль/л})] + \text{уровень глюкозы в крови (ммоль/л)}$$

Расчет осмолярности необходим не только при гиперосмолярной, но и при кетоацидотической коме. Нормальный уровень эффективной осмолярности составляет 297 ± 2 мосм/л. При эффективной осмолярности выше 320 мосм/л регидратацию можно начинать гипотоническим раствором хлорида натрия (0,45 %). При более низких значениях используется только изотонический раствор хлорида натрия.

По данным ряда авторов, при развернутой картине гиперосмолярной комы смертность составляет 50 %.

Д и а г н о с т и к а. Критерии диагностики приведены в табл. 10.13.

Т а б л и ц а 10.13. Критерии диагностики кетоацидотической, гиперосмолярной и лактатацидотической комы

Признак	Кетоацидотическая кома	Гиперосмолярная кома	Лактатацидотическая кома
Анамнез	СД-I (манифестация, недостаточная доза инсулина, сопутствующие заболевания, травмы). На протяжении одного — нескольких дней: полиурия, жажда, анорексия, тошнота, похудание, боли в животе	СД-II (нарушение диеты, питьевого режима, приема препаратов, прием диуретиков). На протяжении нескольких дней жажда, олигурия, адинамия, тахикардия, артериальная гипотензия	Неспецифична только для СД. Провоцирующие факторы: панкреатит, сепсис, почечная, печеночная недостаточность, циркуляторный шок, терапия бигуанидами. Начало острое, тошнота, понос, боли в мышцах
Дегидратация	Значительно выражена; артериальная гипотензия, тахикардия	Значительно выражена; гипотония, тахикардия	Отсутствует
Дыхание	Куссмауля (глубокое и частое)	Нормальное	Глубокое и частое

Продолжение табл. 10.13

Признак	Кетоацидотическая кома	Гиперосмолярная кома	Лактацидотическая кома
Рефлексы	Ослаблены	Ослаблены	Без особенностей
Мышечный тонус	Ослаблен	Повышен, судороги	Без особенностей
Уровень гликемии	Может не превышать 17 ммоль/л	Значительная гипергликемия (30—60 ммоль/л)	Нормогликемия
Кетоз	Выражен	Нет или легкий	Нет или легкий
Ацидоз	Выражен	Легкий	Выражен
Осмолярность	Повышена	Значительно повышена	В норме или несколько повышена
Лактатемия	Умеренно повышена	Может быть несколько повышена	Значительно повышена (>8 ммоль/л)

Лечение. Лечение и мониторинг при гиперосмолярной коме, за исключением некоторых особенностей, не отличается от таковых, описанных для кетоацидотической диабетической комы.

Особенности лечения гиперосмолярной комы	
Большой объем начальной регидратации, чем при кетоацидотической коме	1,5—2 л за 1-й час, 1 л — за 2-й и 3-й час, далее по 500 мл/ч изотонического раствора хлорида натрия
Значительный дефицит калия	Потребность во введении калия больше, чем при кетоацидотической коме
Чаше всего нет необходимости введения бикарбоната натрия	Гиперлактат-ацидемия корректируется на фоне проводимой регидратации. Бикарбонат вводится только в том случае, если развивается ацидоз с рН <7,1. Причиной этого могут быть сепсис и/или некротические процессы. Однако и в этом случае показатели рН, как правило, превышают 7,3
Инсулинотерапия	Поскольку сохраняющейся остаточной секреции инсулина оказывается достаточно для сдерживания катаболической декомпенсации метаболизма с развитием кетоацидоза, регидратационная терапия и коррекция электролитемии должны предшествовать введению инсулина

10.9.3. Гипогликемия

Гипогликемия — клинический синдром, характеризующийся признаками активации симпатической нервной системы и/или дисфункцией центральной нервной системы, которые обусловлены патологически низким уровнем глюкозы в плазме.

Гипогликемия как лабораторный феномен (снижение плазменной концентрации глюкозы ниже 2,2—2,8 ммоль/л) не тождествен понятию гипогликемическая симптоматика, поскольку лабораторные данные и клиническая симптоматика не всегда совпадают (см. раздел 13.3).

У недоношенных новорожденных гипогликемическая симптоматика развивается при уровне гликемии менее 1,1 ммоль/л, а у нормально доношенных — менее 1,7 ммоль/л. С другой стороны, у больных СД, которые в течение многих лет находятся в состоянии постоянной гипергликемии, гипогликемическая симптоматика может развиться уже при уровне глюкозы 6—8 ммоль/л. Патофизиологически развитие гипогликемической симптоматики на фоне гипергликемии можно объяснить следующими обстоятельствами.

1. В условиях инсулинорезистентности рецепторы к инсулину, а также пострецепторные системы находятся в функционально малоактивном состоянии. Энергетический баланс при этом поддерживается в условиях гиперинсулинизма и гипергликемии.

2. Высокий уровень гликемии обуславливает интенсификацию пассивной, не опосредованной инсулином, происходящей по градиенту концентрации, диффузии глюкозы в ткани, иногда до такой степени, что она начинает активно сдерживаться. При падении уровня гликемии пассивная диффузия глюкозы прекращается, поскольку клеточные мембраны адаптированы к значительно более высокому уровню глюкозы. Гликозилирование клеточных мембран и белков мембранных каналов создает дополнительные препятствия для пассивной диффузии глюкозы при значительном падении ее градиента.

В таких ситуациях для адаптации к нормальному содержанию глюкозы иногда нужно несколько недель, что требует медленного снижения уровня гликемии до запланированного уровня.

При СД-I на фоне инсулинотерапии постоянно поддерживается высокий уровень инсулинемии. При СД-II, как правило, имеется гиперинсулинемия, сочетающаяся с отсутствием физиологического колебания уровня инсулина. Кроме того, при СД-II секрецию инсулина стимулирует назначение препаратов сульфонилмочевины. В таких условиях антагонистическая регуляция гликемии включается лишь при ее выраженных колебаниях. При высокой инсулинемии глюкагон не может в достаточной мере стимулировать глюконеогенез. В дополнение к этому, катехоламиновая реакция на гипогликемию при СД отсрочена и недостаточна. У некоторых больных контринсулярные механизмы особенно страдают. Одним из факторов является диабетическая автономная невропатия. Эти пациенты особенно склонны к тяжелым гипогликемиям.

По степени тяжести выделяют легкую и тяжелую гипогликемию. Легкой считают гипогликемию, которую больной, независимо от выраженности или продолжительности субъективной симптоматики, купирует самостоятельно приемом углеводов. Тяжелая гипогликемия сопровождается потерей сознания, и для ее лечения требуется внутривенное введение глюкозы.

Этиология. При СД имеется много причин и предпосылок для развития гипогликемических состояний.

Клиническая картина. Гипогликемическая симптоматика очень вариабельна как по набору симптомов, так и по их выраженности. Одни пациенты могут переносить значительную гипогликемию, не теряя сознания и, более того, не предъявляя жалоб. Другие, напротив, реагируют даже на незначительное падение уровня глюкозы. Иными словами, помимо выраженности и длительности гипогликемии, имеет значение индивидуальный характер реагирования на нее пациентов. Прогрессирующая гипогликемия приводит к гипогликемической коме.

Классически выделяют две группы симптомов: адренергические, являющиеся результатом компенсаторной активации вегетативной нервной систе-

Основные причины гипогликемии при сахарном диабете	
Недостаточный прием пищи	Например, недостаточное число ХЕ на дозу инсулина с учетом исходной гликемии
Большие физические нагрузки	При сохранении прежней дозы инсулина или ТСП
Передозировка инсулина или ТСП	Например, прием глибенкламида в постоянной дозировке, несмотря на снижение массы тела
Автономная невропатия	В норме экстренная адаптация к гипогликемии обеспечивается за счет парасимпатической стимуляции ПЖЖ (происходит выброс глюкагона) и симпатической активации мозгового вещества надпочечников (выброс адреналина). Кроме того, при невропатии страдает иннервация желудка с развитием гастропареза и нарушением эвакуации пищи
Ускорение резорбции инсулина	Например, внутримышечное вместо подкожного введение инсулина
Кумуляция ТСП	Например, с прогрессированием почечной недостаточности
Алкоголь	Подавление глюконеогенеза
Развитие сопутствующих эндокринопатий	Гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность

мы, и нейрогликопенические, являющиеся результатом дисфункции ЦНС при недостаточном поступлении ее основного субстрата.

Адренергическими симптомами являются тахикардия, мидриаз; беспокойство, агрессивность; дрожь, холодный пот, парестезии; тошнота, сильный голод, гиперсаливация; диарея, обильное мочеиспускание. К нейрогликопеническим симптомам относят астению, снижение концентрации внимания, головную боль, чувство страха, спутанность сознания, дезориентацию, галлюцинации; речевые, зрительные, поведенческие нарушения, амнезию, нарушение сознания, судороги, преходящие параличи, кому.

Четкой зависимости выраженности и последовательности развития симптомов по мере утяжеления гипогликемии может и не быть. Могут возникать только адренергические или только нейрогликопенические симптомы. Гипогликемическая кома длительностью до 30 мин при адекватном лечении и быстром возвращении сознания, как правило, не имеет каких-либо осложнений и последствий. В отдельных случаях, несмотря на восстановление эугликемии и продолжающуюся терапию, пациенты могут пребывать в ступорозном или даже коматозном состоянии на протяжении нескольких часов и даже дней. Длительная гипогликемия или ее частые эпизоды могут привести к необратимым изменениям в ЦНС (прежде всего в коре больших полушарий), проявления которых значительно варьируют от делириозных и галлюцинаторно-параноидных эпизодов до часто описываемых типичных эпилептических припадков, неизбежным исходом которых является стойкое слабоумие (см. раздел 13.3).

Ночные гипогликемии обычно протекают бессимптомно. Их признаками могут быть ночная потливость, кошмарные сновидения, плохой сон, утренние головные боли. О ночных гипогликемиях прежде всего следует думать при высоком уровне глюкозы утром натощак. Наиболее частой причиной ночных гипогликемий является прием вечером высокой суммарной

дозы препаратов инсулина пролонгированного действия. Именно ночью (около 3.00 ч) гипогликемии возникают в связи с физиологическим снижением уровня большинства контринсулярных гормонов. Для диагностики этого состояния, а также в процессе подбора инсулинотерапии необходимо исследовать уровень гликемии между 2.00 и 4.00 ч ночи.

Вопросы употребления больными СД алкоголя обычно разбираются в рамках обсуждения гипогликемических состояний и их профилактики. Подавляя печеночный глюконеогенез, алкоголь может привести к развитию тяжелой длительной гипогликемии. Даже у здорового человека вследствие острого влияния алкоголя на глюконеогенез в течение 6—36 ч после его употребления натошак может развиться преходящая легкая гипогликемия.

Гипогликемия является самым распространенным острым осложнением СД у больных, получающих инсулин. В общей структуре смертности гипогликемические состояния составляют при СД примерно 3—4 % случаев. По статистическим данным, на одного больного, находящегося на интенсивной инсулинотерапии, в год приходится 1 случай тяжелой гипогликемии. По современным представлениям, легкие, а также бессимптомные ночные гипогликемии безвредны. Даже при корректной интенсивной инсулинотерапии легкие гипогликемические симптомы у больных могут возникать ежедневно. Они не являются признаком хорошей компенсации, поскольку часто встречаются и при плохом гликемическом профиле, хотя повышение качества компенсации СД увеличивает риск развития гипогликемий. Согласно статистике, у больного при традиционной инсулинотерапии тяжелые приступы гипогликемий возникают в среднем 1 раз в 5 лет. У пациентов, использующих дозаторы инсулина, легкие гипогликемические симптомы могут встречаться более 3 раз в неделю.

Значительно опаснее развитие гипогликемии на фоне терапии препаратами сульфаниламочевины (СМ). Период полувыведения таких препаратов, как глибенкламид, может в ряде случаев увеличиваться до 36 ч. По данным различных исследований, риск развития гипогликемий на фоне приема СМ составил от 1:4000 до 1:50. У пожилых пациентов риск развития тяжелых гипогликемий на фоне СМ значительно выше и составляет около 10 %. Летальность в этих случаях достигает также порядка 10 %.

Пациенты, получающие традиционную инсулинотерапию с введением больших доз инсулина пролонгированного действия, для профилактики гипогликемий должны четко придерживаться распорядка дня с частыми приемами пищи, которая должна содержать достаточное количество углеводов. То же относится и к больным СД-II, получающим СМ, особенно в максимальных дозах. Пациенты с СД-I, находящиеся на интенсивной инсулинотерапии, большую часть инсулина получают в виде препаратов короткого действия, которые они вводят в дозе, необходимой для конкретного приема пищи, относительно произвольного по своему составу. Таким образом, пропустит пациент тот или иной прием пищи или вместо четырех их будет восемь при соответствующей адаптации дозы ИКД — в идеале это не несет никакого дополнительного риска развития гипогликемий. Кроме того, обученные пациенты достаточно быстро привыкают самостоятельно распознавать безобидные легкие гипогликемии и быстро справиться с ними.

Гипергликемия субъективно переносится пациентами легче, чем эпизоды легкой гипогликемии. Поэтому многие пациенты из-за боязни гипогликемий считают необходимым поддержание гликемии на относительно высоком уровне, который фактически соответствует декомпенсации заболевания. Преодоление этого стереотипа требует порой немалых усилий врачей и обучающего персонала.

Для профилактики ночных гипогликемий вечерняя инъекция базального инсулина может быть перенесена на 22 ч или позднее. При этом можно снизить ее дозу или делать один прием пищи поздно вечером (см. раздел 10.7).

Как указывалось, серьезную проблему может представить автономная невропатия с формированием гастропареза. В этой ситуации для профилактики гипогликемий пациент перед каждым приемом пищи должен выпивать напиток, содержащий быстровсасывающиеся углеводы.

Всегда необходимо помнить о возможности искусственной гипогликемии, связанной с намеренной передозировкой гипогликемических средств самим больным. Эта форма чаще наблюдается у детей и подростков.

Лечение. Для лечения легкой гипогликемии, при которой пациент в сознании и может сам оказать себе помощь, обычно достаточно принять пищу, содержащую углеводы в количестве 1–2 ХЕ (10–20 г глюкозы). Такое количество содержится, например, в 200 мл сладкого фруктового сока. Почти любой лимонад представляет собой 10 % раствор глюкозы. Напитки более эффективно купируют гипогликемию, чем кусковой сахар или таблетки глюкозы, поскольку в жидком виде глюкоза значительно скорее всасывается. 1 ХЕ содержится в 2 кусочках сахара-рафинада или в 2 чайных ложках сахарного песка. Поэтому больной должен всегда иметь при себе 5–6 кусочков сахара. Конфеты, особенно шоколадные, хуже подходят для этой цели, так как медленно всасываются.

Следует отметить, что если больные получают акарбозу, то купирование гипогликемии пищевым сахаром будет неэффективно. Акарбоза блокирует кишечные ферменты α -глюкозидазы, посредством которых сахар расщепляется на фруктозу и глюкозу, затем последняя попадает в кровоток. Таким образом, при приеме акарбозы для купирования гипогликемии необходимо использовать не пищевой сахар (тростниковый), а непосредственно глюкозу (виноградный сахар).

Если симптоматика продолжает нарастать, несмотря на продолжающийся прием углеводов, необходимо внутривенное введение глюкозы или внутримышечное — глюкагона. Аналогичным образом лечится и тяжелая гипогликемия, протекающая с потерей сознания.

Лечение тяжелой гипогликемии	
40 % раствор глюкозы	Вводят 50 мл 40 % раствора внутривенно. Введение глюкозы необходимо продолжать вплоть до купирования приступа и нормализации гликемии, хотя большей дозы — до 100 мл и более, как правило, не требуется. Неправильно делать заключение об отсутствии гипогликемии, если улучшение не наступило после введения только 10 мл раствора
Глюкагон	Вводят 1 мл внутримышечно или подкожно. Через несколько минут уровень гликемии благодаря индукции глюкагоном гликогенолиза нормализуется. Однако это происходит не всегда: при высоком уровне инсулина в крови глюкагон неэффективен. Период полувыведения глюкагона короче, чем инсулина. При алкоголизме и болезнях печени синтез гликогена нарушен и введение глюкагона может оказаться неэффективным. Побочным эффектом глюкагона может быть рвота, создающая опасность аспирации. Близким пациента желательно владеть техникой инъекции глюкагона

Существует ряд правил, соблюдение которых предотвратит развитие гипогликемии после приема алкоголя. Если предполагается употребление алкоголя, доза инсулина и ТСП должна быть существенно снижена. Как перед, так и после употребления алкогольных напитков всегда необходим прием углеводсодержащей пищи. После приема крепких напитков, чего нужно избегать, необходим дополнительный контроль гликемии, а также отказ от вечерней дозы инсулина и ТСП.

10.9.4. Лактат-ацидоз

В 50—70-х годах самой частой причиной лактат-ацидоза был прием бигуанидов феноформина и буформина. В связи с этим сложилось представление, что лечение СД препаратами этой группы является единственной причиной лактат-ацидоза. Из представленной табл. 10.14 видно, что лактат-ацидоз или, более широко гиперлактатемия, сопровождает многие патологические состояния.

Т а б л и ц а 10.14. Классификация лактат-ацидоза с учетом причин его возникновения

Тип А	Тип В		
связанный с тканевой гипоксией	не связанный с тканевой гипоксией		
	тип В ₁	тип В ₂	тип В ₃
• Кардиогенный шок • Эндотоксический, гиповолемический шок • Отравление окисью углерода • Тяжелая анемия • Феохромоцитома • Эпилепсия	• Сахарный диабет • Почечная и печеночная недостаточность • Злокачественные опухоли • Инфекционные заболевания • Лейкоз	• Бигуаниды • Парентеральное питание с использованием фруктозы, сорбитола, ксилитола • Салицилаты • Метанол, этанол • Цианиды	• Гликогеноз 1-го типа (болезнь Гирке, дефект глюкозо-6-фосфатазы) • Метилмалоновая ацидемия

Хроническая декомпенсация СД всегда сопровождается тканевой гипоксией, поэтому пациенты имеют повышенный риск развития лактат-ацидоза типа А. Как уже говорилось, в той или иной степени лактат-ацидоз нередко сопутствует кетоацидотической и гиперосмолярной комам, что значительно ухудшает состояние пациентов и их прогноз. Таким образом, как уже указывалось, при обсуждении вопросов лактат-ацидоза, развившегося на фоне приема бигуанидов, следует дифференцировать понятия бигуанид-индуцированный и бигуанид-ассоциированный лактат-ацидоз. Под последним следует понимать лактат-ацидоз, в патогенезе которого прием бигуанидов играет не главную, а второстепенную роль.

По имеющимся данным, развитие лактат-ацидоза при терапии метформином составляет от 2,4 до 8,4 случаев на 100 000 пациентов, получающих этот препарат, в год. Показатели смертности примерно в 3 раза меньше. Описанные случаи относятся к назначению метформина пациентам, у которых для этого заведомо имелись противопоказания. Риск развития гипогликемии при терапии СМ составляет примерно 25 случаев на

100 000 в год, а по данным некоторых авторов, еще выше. Этот риск определенно растет с увеличением возраста пациентов. Суммируя приведенные данные, обнаруживаем, что число осложнений и смертность при терапии СМ и метформином примерно одинаковы. Фенформин и буформин для использования запрещены. Частота развития лактат-ацидоза на фоне приема этих бигуанидов составляла примерно 1 случай на 2000 пациентов.

Лактат-ацидоз определяется как метаболический ацидоз с $pH < 7,25$ и уровнем лактата более 8 ммоль/л.

В норме лактат, образующийся в эритроцитах, коже, мышцах и кишечнике, метаболизируется в почках и печени. В условиях гипоксии лактат образуется в результате анаэробного гликолиза. В то же время сам лактат обладает свойством подавлять сократительную способность миокарда и сосудов. При $pH < 7,2$ подавляется распад лактата в печени и почках. Так формируется порочный круг, приводящий к развитию шокового состояния с высокой летальностью. Она составляет при бигуанидиндуцированном лактат-ацидозе около 33 %.

Клиническая картина лактат-ацидоза	
Система	Симптоматика
ЖКТ	Тошнота, рвота, состояние «острый живот»
Дыхательная	Компенсаторная гипервентиляция
Сердечно-сосудистая	Шок, гипотензия, дегидратация
ЦНС	Беспокойство, рассредоточенность, потеря сознания

В состоянии шока продукция лактата очень высока и ацидоз не поддается коррекции переливанием щелочных растворов. Однако при $pH < 7,1$ такую терапию все-таки начинают, контролируя гипернатриемию введением диуретиков. Ацидоз в сочетании с увеличенным диурезом приводит к массивной потере калия, которую нужно вовремя предупредить.

При лактат-ацидозе рекомендуется ранний перевод больного на гемодиализ с бикарбонатным буфером. Абсолютными показаниями для этого являются $pH < 7,0$ и уровень лактата > 90 ммоль/л.

10.10. Поздние осложнения сахарного диабета

Наиболее важной проблемой диабетологии, как медицинской, так и социальной, являются профилактика и лечение поздних осложнений СД, которые во многом определяют высокие показатели смертности, заболеваемости и инвалидизации пациентов. К поздним осложнениям относятся:

- макроангиопатия (облитерирующий атеросклероз аорты, коронарных, периферических артерий и сосудов головного мозга);
- диабетическая ретинопатия;
- диабетическая нефропатия;
- диабетическая невропатия;
- синдром диабетической стопы.

При СД риск развития таких сердечно-сосудистых заболеваний, как инсульт, инфаркт миокарда, облитерирующее заболевание артерий нижних конечностей, в 4 раза выше, чем у лиц без СД. С сахарным диабетом связано 50 % всех ампутаций конечностей, 15 % всех случаев слепоты. Среди всех пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, 30 % больны СД.

Имеется отчетливая связь между частотой развития поздних осложнений СД и качеством его компенсации, согласно имеющимся критериям. Наиболее четко это прослеживается на примере интенсивной инсулинотерапии при СД-I, позволяющей добиться наилучших показателей компенсации заболевания. Интенсивная инсулинотерапия СД-I снижает риск развития:

- пролиферативной ретинопатии примерно на 50—70 %;
- клинически выраженной нефропатии примерно на 60 %;
- выраженной невропатии примерно на 80 %;
- поражения коронарных и периферических артерий примерно на 40 %.

Патогенез поздних осложнений СД носит многофакторный характер. Его упрощенной моделью является гликозилирование клеточных мембран, базальных мембран и белков. Значимыми являются такие факторы, как повышение проницаемости сосудов, нарушение энергетического баланса, изменение метаболизма клеточных мембран, а также индукция полипептидных ростовых факторов. В каждом конкретном случае набор и выраженность отдельных поздних осложнений варьируют от их парадоксального полного отсутствия, несмотря на значительную длительность заболевания, вплоть до сочетания всех возможных вариантов в тяжелой форме.

10.10.1. Диабетическая макроангиопатия

В основе диабетических макрососудистых осложнений лежит атеросклероз, риск развития которого при СД примерно в 4—5 раз выше, чем в среднем в популяции. Определенно чаще макроангиопатия обнаруживается у пациентов, у которых на протяжении многих лет отмечалась неудовлетворительная компенсация заболевания с постоянной гипергликемией. С одной стороны, диабетическую макроангиопатию, в противоположность специфической диабетической микроангиопатии, протекающей с утолщением базальных мембран капилляров, иногда обозначают как неспецифическую. С другой стороны, диабетическая микроангиопатия имеет принципиальное значение в патогенезе всех поздних осложнений СД, в том числе и макроангиопатии.

Факторы риска развития атеросклероза	
Общие для всей популяции	Дополнительные, специфические для СД
Гиперлипидемия Артериальная гипертензия Курение Гиподинамия Избыточная масса тела и высококалорийное питание Сахарный диабет Генетическая предрасположенность	Гипергликемия Гиперинсулинемия Патология тромбоцитарного звена гемостаза Диабетическая нефропатия

Характерными для СД патогенетическими факторами прогрессирования атеросклероза являются неэнзиматическое гликозилирование белков и мембранных структур, гиперфибриногенемия, изменение активности липопротеинлипазы, нарушение функционирования системы простагландинов и ряд других. Атеросклеротические изменения можно наблюдать уже при метаболическом синдроме, который является предстадией СД-II. В настоящее время принята липидная теория атеросклероза, утверждающая ведущую роль нарушения метаболизма липопротеидов различных классов и в первую очередь холестерина. Следовательно, основной мерой профилактики прогрессирования атеросклероза являются выявление и коррекция нарушений липидного обмена.

Наиболее важными в клиническом плане осложнениями облитерирующего атеросклероза являются ИБС и атеросклероз сосудов головного мозга, которые, как правило, взаимоотносятся артериальной гипертензией, а также атеросклероз артерий нижних конечностей.

Частота развития ИБС у мужчин, страдающих сахарным диабетом, в 2 раза, а у женщин в 3 раза превышает частоту заболеваемости ИБС в общей популяции. В возрасте от 30 до 55 лет от ИБС погибают 35 % больных СД, в то время как в общей популяции ИБС является причиной смерти только у 8 % мужчин и 4 % женщин этой же возрастной категории. Клиническими особенностями ИБС у больных СД являются:

- одинаковая частота развития у мужчин и у женщин;
- высокая частота безболевых форм ИБС (безболевая ишемия, безболевой инфаркт миокарда), влекущих за собой высокий риск внезапной смерти;
- высокая частота развития постинфарктных осложнений;
- смертность в остром (10 дней) и подостром (4—8 нед) периодах инфаркта миокарда в 2 раза превышает таковую у лиц без СД.

У больных СД в 10—25 % случаев, т.е. в 2 раза чаще, чем обычно, встречается безболевой инфаркт миокарда. Нарушение восприятия ишемических болей связывают с автономной кардиальной невропатией. Внезапное появление признаков сердечной недостаточности, аритмий, необъяснимые гипогликемии, а также появление болей в эпигастральной области и тошноты — ситуации, требующие обязательного проведения ЭКГ и исследования ферментного спектра.

Артериальная гипертензия при СД-I имеется у 20 %, а при СД-II — у 75 % пациентов. В общем у больных СД она встречается в 2 раза чаще, чем у лиц без него. Помимо своих неспецифических осложнений (ИБС, нарушение мозгового кровообращения), при СД артериальная гипертензия способствует прогрессированию микроангиопатии (нефропатия, ретинопатия).

У молодых пациентов при нефропатии в стадии микроальбуминурии (см. раздел 10.10.3) уровень артериального давления, как правило, не превышает допустимых границ. Однако при его суточном мониторингировании наблюдаемого в норме ночного снижения артериального давления уже не происходит. Основным этиологическим фактором развития артериальной гипертензии при СД считают именно нефропатию. Высокая смертность больных СД от сердечно-сосудистой патологии тесно сопряжена с нефропатией и артериальной гипертензией. Отчетливого снижения заболеваемости и смертности можно достичь при раннем начале антигипертензивной терапии. Ингибиторы АПФ показаны уже в нормотензивной стадии с периодическими подъемами артериального давления, которые выявляются с по-

мощью суточного мониторирования артериального давления, а также при появлении микроальбуминурии.

Если у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией гипотензивными препаратами выбора являются ингибиторы АПФ, то у больных, перенесших инфаркт миокарда, таковыми являются β -адреноблокаторы.

Хроническое окклюзионное заболевание артерий нижних конечностей этиологически более чем в 95 % случаев связано с атеросклеротическим поражением. При СД имеется четкая тенденция к генерализованному поражению артерий среднего и мелкого калибра (см. раздел 10.10.5).

10.10.2. Диабетическая ретинопатия

Сахарный диабет является самой частой причиной слепоты у взрослых. При СД она развивается в 25 раз чаще, чем в общей популяции. Ретинопатия имеется у 85 % больных СД-I с 20-летним стажем заболевания; в среднем она диагностируется у 40 % всех больных СД-I. Слепота развивается примерно у 2—4 % больных СД-I. Ретинопатию имеют 20 % пациентов с СД-II уже в момент постановки диагноза СД. В связи с тем что развитие ретинопатии патогенетически связано с длительностью СД, качеством его компенсации и артериальной гипертензией, она часто сочетается с нефропатией.

П а т о г е н е з. Основными звеньями патогенеза диабетической ретинопатии являются:

- микроангиопатия сосудов сетчатки, приводящая к сужению просвета сосудов с развитием гипоперфузии;
- дегенерация сосудов с образованием микроаневризм;
- прогрессирующая гипоксия, стимулирующая пролиферацию сосудов и приводящая к жировой дистрофии и отложению солей кальция в сетчатке;
- микроинфаркты с экссудацией, приводящие к образованию мягких «ватных пятен»;
- отложение липидов с формированием плотных экссудатов;
- разрастание в сетчатке пролиферирующих сосудов с образованием шунтов и аневризм;
- функционирование артериовенозных шунтов, приводящее к дилатации вен и усугублению гипоперфузии сетчатки;
- феномен обкрадывания с дальнейшим прогрессированием ишемизации, являющийся причиной образования инфильтратов и рубцов;
- отслоение сетчатки в результате ее ишемической дезинтеграции и образования витреоретинальных тракций;
- кровоизлияния в стекловидное тело в результате геморрагических инфарктов, массивной сосудистой инвазии и разрыва аневризм;
- пролиферация сосудов радужной оболочки (диабетический рубеоз), приводящая к развитию вторичной (рубеозной) глаукомы;
- макулопатия с отеком сетчатки.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. Согласно общепринятой классификации выделяют 3 стадии диабетической ретинопатии.

Д и а г н о с т и к а. Диагностика диабетической ретинопатии базируется на следующих методах исследования:

Классификация диабетической ретинопатии [Koner E., Porta M., 1992]	
I. Непролиферативная ретинопатия	Микроаневризмы, кровоизлияния, отек, экссудативные очаги в сетчатке. Кровоизлияния имеют вид небольших точек, штрихов или темных пятен округлой формы, локализующихся в центре глазного дна или по ходу крупных вен в глубоких слоях сетчатки. Твердые и мягкие экссудаты, как правило, расположены в центральной части глазного дна и имеют желтый или белый цвет. Важным элементом этой стадии является отек сетчатки, который локализуется в макулярной области или по ходу крупных сосудов (рис. 10.11, 10.12)
II. Препролиферативная ретинопатия	Венозные аномалии: четкообразность, извилистость, петлистость, удвоение и выраженные колебания калибра сосудов. Большое количество твердых и «ватных» экссудатов. Интравитреальные микрососудистые аномалии, множество крупных ретинальных геморрагий (рис. 10.13)
III. Проплиферативная ретинопатия	Неоваскуляризация диска зрительного нерва и других отделов сетчатки, кровоизлияния в стекловидное тело, образование фиброзной ткани в области преретинальных кровоизлияний. Новообразованные сосуды очень тонкие и хрупкие, вследствие чего часто возникают повторные кровоизлияния. Витреоретинальные тракции приводят к отслойке сетчатки. Новообразованные сосуды радужной оболочки (рубхоз) часто являются причиной развития вторичной глаукомы (рис. 10.14)

- наружный осмотр глаз;
- определение остроты зрения;
- исследование полей зрения;
- исследование роговицы, радужной оболочки, угла передней камеры глаза с помощью щелевой лампы;
- тонометрия, если позволяет уровень внутриглазного давления, то дальнейшее исследование проводится при расширенном зрачке;
- УЗИ при наличии значительных помутнений в стекловидном теле и хрусталике;
- исследования глазного дна;
- офтальмоскопия при расширенных зрачках;
- фотографирование глазного дна с помощью фундускамеры, позволяющее получить документальную информацию о состоянии глазного дна;
- флюоресцентная ангиография.

Л е ч е н и е. Базовым принципом лечения диабетической ретинопатии, как и других поздних осложнений, является оптимальная компенсация СД. Главными факторами риска диабетической ретинопатии являются, кроме того, артериальная гипертензия и нефропатия, гиперлипидемия и курение. Использование ангиопротекторов (тренад, дицинон, диваскан, аргинин) для лечения и профилактики диабетической ретинопатии является малоэффективным, особенно на фоне неудовлетворительной компенсации СД.

Наиболее эффективным методом лечения диабетической ретинопатии и предупреждения слепоты является лазерная фотокоагуляция. Ее раннее

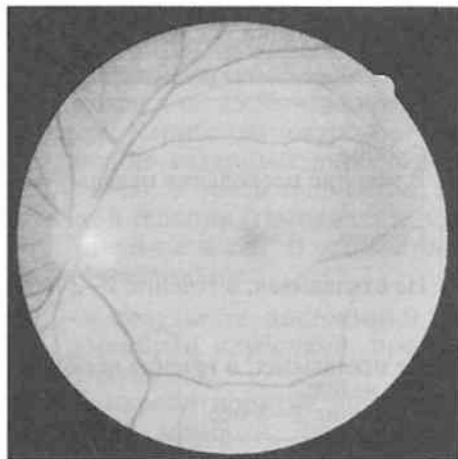


Рис. 10.11. Глазное дно в норме.

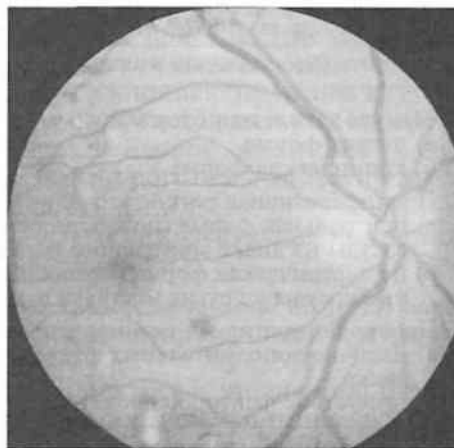


Рис. 10.12. Непролиферативная диабетическая ретинопатия. Микроаневризмы, точечные ретинальные кровоизлияния, твердые экссудаты.

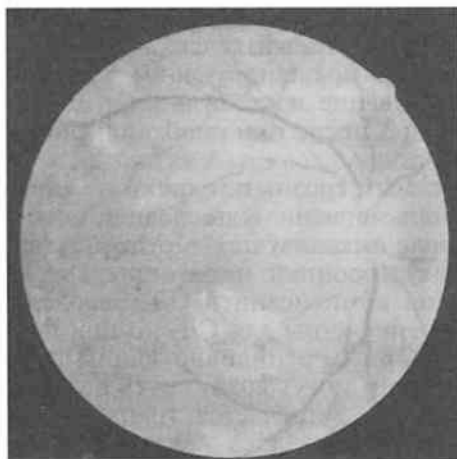


Рис. 10.13. Препролиферативная диабетическая ретинопатия. Большое количество твердых и «ватных» экссудатов, множество ретинальных геморрагий.

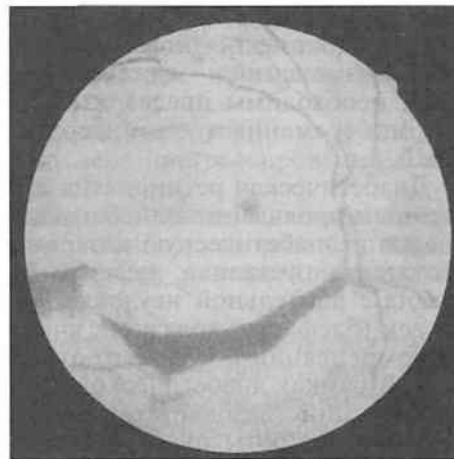


Рис. 10.14. Пропролиферативная ретинопатия.

проведение позволяет стабилизировать процесс при препролиферативной и пролиферативной диабетической ретинопатии. В поздних стадиях она позволяет сохранить зрение у 60 % больных в течение 10—12 лет. Целью лазерной фотокоагуляции является прекращение функционирования новообразованных сосудов, которые представляют основную угрозу развития таких тяжелых осложнений, как гемофтальм, тракционная отслойка сетчатки, рубцовая радужки и вторичная глаукома.

Сроки проведения лазерной фотокоагуляции	
Патологические изменения	Срок проведения фотокоагуляции
1. Макулопатия, или отек макулы: а) острая форма б) хроническая форма	Срочно В течение нескольких недель
2. Прлиферативная ретинопатия: а) центральная форма (новообразованные сосуды на диске зрительного нерва) б) периферическая форма (новообразованные сосуды в других местах сетчатки)	Срочно Не откладывая, в течение 1—2 нед
3. Препролиферативная ретинопатия: а) наличие дополнительных факторов риска б) отсутствие факторов риска	Не откладывая, в течение нескольких недель В течение 2—3 мес

Принципиальное значение имеет скрининг диабетической офтальмопатии. Первое обследование окулистом должно быть проведено не позднее чем через 5 лет, а при плохой компенсации — через 1,5—2 года после установления диагноза СД-I и сразу же после установления диагноза СД-II. В отсутствие диабетической ретинопатии его повторяют с интервалом не реже одного раза в 1—2 года. При появлении начальных признаков ретинопатии состояние глазного дна контролируется каждый год, а пролиферативных изменений — каждые 3 мес. Женщинам, планирующим беременность, необходимы предварительное обследование и консультация с окулистом; беременным — с интервалом 1 раз в 3 мес, а при необходимости и чаще.

Диабетическая ретинопатия является самым грозным, однако не единственным проявлением диабетической офтальмопатии. К последней можно отнести и диабетическую катаракту, которая локализуется в субкапсулярных слоях хрусталика, нередко бывает двусторонней и патогенетически связана с длительной неудовлетворительной компенсацией СД. Заболевания век (блефарит, холазион, ячмени) неспецифичны для СД, но при плохой компенсации последнего отличаются упорным рецидивирующим течением. В рамках диабетической полиневропатии могут возникнуть нарушения функции глазодвигательных мышц. Часто встречается транзиторное нарушение остроты зрения, которое, как уже указывалось, связано с изменением преломляющей способности хрусталика при значительных колебаниях уровня гликемии.

10.10.3. Диабетическая нефропатия

Специфическим для СД поражением почек является диабетический гломерулосклероз или собственно диабетическая нефропатия (ДН), которая примерно с одинаковой частотой осложняет течение СД-I и СД-II, развиваясь у 40—45 % пациентов. Около 30—50 % больных СД-I с 40-летним стажем заболевания имеют диабетическую нефропатию, которая в среднем через 10 лет приводит к терминальной почечной недостаточности. Летальность от уремии при СД-I во многом превышает таковую при СД-II, составляя соответственно 30—50 и 5—10 %.

Частота выявления ДН находится в прямой зависимости от длительности заболевания сахарным диабетом. Течение ДН при СД-II более мягкое. Риск развития при СД-II диабетической нефропатии зависит от этнического происхождения: 25 % — у европейцев; 50 % — у японцев, индейцев из Азии, жителей Карибских островов африканского происхождения. Пациенты, страдающие сахарным диабетом, составляют в Европе около 15,6 %, а в США — 30 % среди пациентов, включаемых в программы заместительной почечной терапии (гемодиализ, пересадка почки и т.п.).

П а т о г е н е з. В основе патогенеза ДН лежат следующие принципиальные механизмы:

- в результате постоянной гипергликемии изменяется ионный заряд мембран клубочков, происходит дилатация приносящей артериолы клубочка;
- микроангиопатия почечных сосудов приводит к утолщению базальных мембран, нарушению ауторегуляции почечной перфузии и, таким образом, к росту системного артериального давления;
- в результате повышения тонуса выносящей артериолы и дилатации приносящей увеличивается внутриклубочковое давление, в том числе и за счет передачи системной артериальной гипертензии;
- внутриклубочковая гипертензия потенцируется за счет увеличения объема первичной мочи (осмотический диурез);
- в результате внутриклубочковой гипертензии развивается гиперфльтрация;
- механическое воздействие внутриклубочковой гипертензии приводит к структурным изменениям сосудистых и паренхиматозных структур почки;
- происходит нарушение проницаемости гломерулярного фильтра с развитием микроальбуминурии, а по мере прогрессирования ДН — протеинурии;
- процесс заканчивается гломерулосклерозом (соединительнотканная перестройка клубочков с отложением гиалина), который клинически проявляется прогрессирующей хронической почечной недостаточностью.

Ключевым звеном патогенеза ДН является внутриклубочковая гипертензия, которая развивается в результате дисбаланса регуляции тонуса приносящей и выносящей артериол клубочка. Гипергликемия, помимо метаболических нарушений сосудистой стенки (неферментное гликозилирование белков и мембранных структур, катаболизм глюкозы по полиоловому пути, прямая глюкозотоксичность, нарушение синтеза гликозаминогликанов), приводящих к микроангиопатии почечных сосудов, оказывает релаксирующее действие на приносящую артериолу. Ее «зияние» приводит к беспрепятственной передаче растущего системного артериального давления на сосуды клубочка. Помимо гипергликемии, аналогичное действие оказывают глюкагон, гормон роста, простагландин, эндотелиальный фактор релаксации.

К факторам, приводящим к сужению просвета выносящей артериолы, относятся ангиотензин-II, катехоламины, тромбоксан A₂, эндотелин-1. Длительное воздействие внутриклубочковой гипертензии, оказывающей мощное механическое давление на все структуры почки, в итоге приводит к повышению проницаемости базальных мембран капилляров клубочков для белков, липидов и других компонентов плазмы. Белки и липиды начинают откладываться в мезангии клубочков, стимулируя склероз почечной ткани.

Клиническая картина. Основными проявлениями ДН являются протеинурия, артериальная гипертензия и прогрессирующая почечная недостаточность. Общепринятой на сегодняшний день является классификация диабетической нефропатии по Могенсену.

Классификация диабетической нефропатии [Mogensen С.Е., 1983]		
Стадии ДН	Основные характеристики	Время появления от начала СД
Доклинические:		
I стадия гиперфункции	Гиперфилтрация Гиперперфузия Гипертрофия почек Нормоальбуминурия (<30 мг/сут)	Дебют СД
II стадия начальных структурных изменений	Утолщение базальной мембраны клубочков Экспансия клубочкового мезангиума Гиперфилтрация Нормоальбуминурия (<30 мг/сут)	>2 лет >5 лет
III стадия начинающейся ДН	Микроальбуминурия (от 30 до 300 мг/сут) Нормальная или умеренно повышенная СКФ*	>5 лет
Клинические:		
IV стадия выраженной ДН	Протеинурия Артериальная гипертензия Снижение СКФ Склероз 50—75 % клубочков	> 10—15 лет
V стадия уремии	Снижение СКФ <10 мл/мин Тотальный гломерулосклероз	>15—20 лет

*СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Основным достоинством классификации Могенсена является ее ориентация на выявление ранних стадий ДН. Согласно этой классификации, протеинурия появляется лишь в IV стадии ДН. Первые же 3 стадии протекают бессимптомно и клинически ничем себя не проявляют. В то же время только эти бессимптомные стадии могут быть обратимы. Появление протеинурии свидетельствует о том, что уже около 50—75 % клубочков склерозировано и процесс в почках носит необратимый характер. С момента появления протеинурии, а иногда и раньше, отмечается прогрессирующее повышение системного артериального давления, а темп снижения скорости клубочковой фильтрации составляет в среднем 1 мл/мин в месяц, что уже через 5—7 лет приводит к развитию почечной недостаточности.

Доклинические стадии ДН диагностируются при обнаружении микроальбуминурии как минимум в двух исследованиях мочи с помощью специальных тест-полосок при втором (утреннем) мочеиспускании. Под микроальбуминурией понимают повышение скорости экскреции альбумина до 20—200 мкг/мин (30—300 мг/день), т.е. до уровня, не достигающего протеинурии. В норме с мочой у человека экскретируется не более 30 мг альбумина в сутки. При появлении протеинурии экскреция альбумина с мочой превышает 300 мг/сут. Таким образом, диапазон уровня микроальбуминурии может составлять от 30 до 300 мг/сут, или от 20 до 200 мкг/мин. При

уровне альбуминурии, превышающем 30 мг/день, вероятность дальнейшего прогрессирования нефропатии составляет около 40 %, а при уровне альбуминурии более 100 мг/день ДН прогрессирует практически в 100 % случаев. Для экспресс-диагностики микроальбуминурии в настоящее время выпускается большое число вариантов тест-систем (тест-полоски, абсорбирующие таблетки и др.).

Другим признаком ДН является клубочковая гиперфилтрация. Она характеризуется повышением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) более 140 мл/мин на 1,73 м². Для определения СКФ используют пробу Реберга, основанную на исследовании клиренса эндогенного креатинина за сутки.

Клиническая IV стадия по Mogensen соответствует клинической манифестации ДН. Нефротический синдром, признаками которого являются массивная протеинурия (более 3,5 г/сут), гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия, отеки (вплоть до анасарки), развивается у 30 % больных с ДН. Нефротический синдром при СД имеет следующие клинические особенности:

- массивный отечный синдром может развиваться даже при умеренной гипоальбуминемии;
- отечный синдром при СД резистентен к терапии мочегонными;
- высокая протеинурия может сохраняться и при развитии хронической почечной недостаточности.

Диабетическую нефропатию необходимо дифференцировать от других заболеваний почек, сопровождающихся микроальбуминурией или протеинурией. До 10 % пациентов с СД-I и до 30 % пациентов с СД-II имеют протеинурию, не связанную с ДН.

Лечение. Как уже указывалось, развитие диабетической нефропатии патогенетически связано с хронической гипергликемией и артериальной гипертензией (АГ). Интенсивная инсулинотерапия с нормогликемической компенсацией снижает риск развития ДН на 60 %, затормаживает ее прогрессирующее течение и может предупредить или по крайней мере значительно отсрочить наступление почечной недостаточности. При плохой компенсации СД у пациентов с пересаженной почкой ДН вновь развивается примерно через 5 лет.

Активное лечение ДН необходимо начинать как минимум в III стадии поражения почек, которая характеризуется стойкой микроальбуминурией, а в ряде случаев присоединением умеренной артериальной гипертензии и дислипидемии.

При появлении микроальбуминурии ингибиторы АПФ назначаются даже при нормальном уровне системного артериального давления, поскольку их специфический нефропротективный эффект является независимым от гипотензивного действия препаратов. Нефропротективный эффект связан со снижением под влиянием ингибиторов АПФ внутриклубочкового давления, что приводит к нормализации фильтрационной функции клубочка. Скорость прогрессирования ДН при использовании ингибиторов АПФ снижается в 5—6 раз. Вначале ингибиторы АПФ могут вызвать увеличение уровня креатинина и уменьшают его клиренс примерно на 12 %. Затем клубочковая фильтрация постепенно восстанавливается и уже через 3 мес превышает исходный уровень на 6 %. При уже имеющейся почечной недостаточности уровень креатинина увеличивается до 44 мкмоль/л. Такое увеличение физиологично и связано с некоторым падением системного артериального давления. При ХПН обратного уменьшения уровня креатинина

часто не происходит, поскольку уже развившаяся почечная недостаточность в той или иной степени продолжает прогрессировать и на фоне терапии ингибиторами АПФ. Другой причиной является уменьшение почечного перфузионного давления.

У пациентов моложе 50 лет антигипертензивную терапию начинают самое позднее при повышении артериального давления более 140/85 мм рт.ст., а у пациентов старше 60 лет — при артериальном давлении более 160/95 мм рт.ст. Очень часто при обнаружении микроальбуминурии артериальную гипертензию удается выявить только с помощью суточного мониторингирования артериального давления. Как гипотензивный, так и нефропротективный эффекты ингибиторов АПФ проявляются только при обязательном ограничении потребления пищевой соли (не более 5 г/сут). Помимо ингибиторов АПФ, нефропротективный и кардиопротективный эффекты дают антагонисты ионов кальция группы верапамила (верапамил, изоптин, финоптин).

При появлении протеинурии, помимо перечисленных выше мероприятий, пациенту назначается низкобелковая и низкосолевая диета: ограничение потребления животного белка до 0,6—0,7 г на 1 кг массы тела в сутки (в среднем до 40 г белка), ограничение соли до 3—5 г/сут.

При развитии хронической почечной недостаточности из таблетированных сахаропонижающих препаратов можно использовать только глуренорм, назначение которого возможно при уровне креатинина сыворотки не более 200 мкмоль/л. При снижении СКФ менее 30 мл/мин больных СД-II в обязательном порядке переводят на инсулинотерапию.

При СД-I на фоне прогрессирования ХПН потребность в инсулине значительно падает (феномен Заброды). В организме здорового человека в печени вследствие высокой концентрации инсулина в портальной крови расщепляется 80 % всего инсулина, а в почках — лишь оставшиеся 20 %. У пациентов, получающих подкожные инъекции инсулина, вследствие его попадания сразу в большой круг кровообращения почки и печень элиминируют примерно по половине общего количества инсулина. Таким образом, время полужизни введенного инсулина значительно увеличивается, и при прогрессирующей ХПН скорость уменьшения потребности в нем может измеряться несколькими единицами в день. Свою роль при ХПН играет уменьшение мышечной массы, приводящее к уменьшению мест связывания инсулина. Таким образом, ХПН является фактором риска гипогликемии.

При повышении уровня креатинина сыворотки до 500 мкмоль/л и более необходимо ставить вопрос о подготовке пациента к экстракорпоральному (гемодиализ, перитонеальный диализ) или хирургическому (трансплантация почки) методу лечения. Трансплантация почки показана при уровне креатинина до 600—700 мкмоль/л и снижении скорости клубочковой фильтрации менее 25 мл/мин, гемодиализ — 1000—1200 мкмоль/л и менее 10 мл/мин соответственно.

10.10.4. Диабетическая невропатия

Диабетическая невропатия представляет собой сочетание синдромов поражения нервной системы, которые могут быть классифицированы в зависимости от преимущественного вовлечения в процесс ее различных отделов (сенсомоторная, автономная), а также распространенности и тяжести поражения.

Классификация диабетической невропатии
[Thomas P.K., Ward J.D., Greene D.A.]

I. Сенсомоторная невропатия

1. Симметричная
2. Фокальная (мононевропатия) или полифокальная (краниальная, проксимальная моторная, мононевропатия конечностей и туловища)

II. Автономная (вегетативная) невропатия

1. Кардиоваскулярная (ортостатическая гипотензия, синдром сердечной денервации)
2. Гастроинтестинальная (атония желудка, дискинезия желчных путей, диабетическая энтеропатия)
3. Урогенитальная (с нарушением функций мочевого пузыря, с нарушением половой функции)
4. Нарушение у пациента способности распознавать гипогликемию
5. Нарушение функции зрачка
6. Нарушение функций потовых желез (дистальный ангидроз, гипергидроз при еде)

Диабетическая невропатия одинаково часто встречается при обоих типах СД. Частота ее развития увеличивается с возрастом и длительностью СД. Периферической невропатией в среднем страдают 25 % всех больных СД и 45 % пациентов старше 60 лет. В целом в этиологической структуре полиневропатий на первом месте стоят диабетическая (30 %) и алкогольная (30 %) формы. Распространенность и патогенез автономной и сенсомоторной полиневропатий одинаковы.

П а т о г е н е з. При СД развивается смешанное поражение нервов — как аксонов, так и миелиновых оболочек (демиелинизация). Основным, исходным патогенетическим фактором диабетической полиневропатии является хроническая гипергликемия. Существует несколько теорий патогенеза диабетической невропатии (схема 10.6).

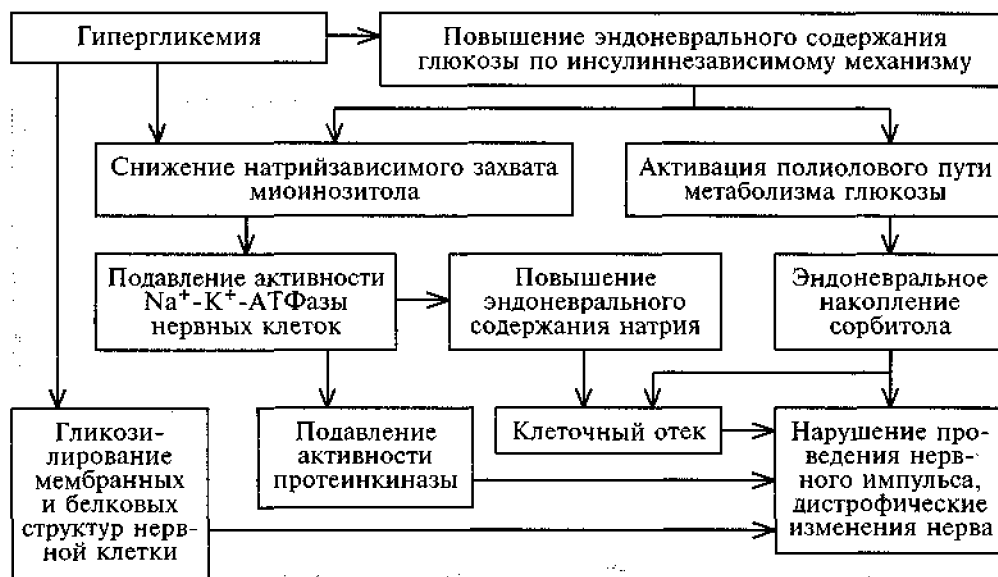
1. *Полиол-миоинозитоловая теория.* При гипергликемии концентрация глюкозы внутри нерва по инсулиннезависимому механизму значительно увеличивается. В таком количестве она не может полностью нормально метаболизироваться, и из ее излишка образуется плохо диффундирующий и осмотически активный сорбитол (полиоловый шунт). Концентрация сорбитола внутри аксонов значительно повышается, что уменьшает содержание в них миоинозитола, который, обеспечивая активность $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ азы, является важнейшим источником энергии для внутриаксонального транспорта и передачи нервного импульса. По мере накопления сорбитола прогрессирует осмотический отек аксонов и других структур нервной клетки.

2. *Теория эндоневральной микроангиопатии.* Микроангиопатия *vasa nervorum* приводит к замедлению капиллярного кровотока и гипоксии аксонов. Возникают микрогеморрагии, приводящие к метаболическим нарушениям.

3. *Теория неэнзиматического гликозирования мембранных и цитоплазматических белков нервных клеток.*

Морфологически для периферической диабетической невропатии характерно слияние сегментов демиелинизированных волокон с вторично дегенерированными нервными волокнами (ваалеровское перерождение). На одном и том же нерве можно видеть разрежение волокон аксонов и группирование регенерирующих волокон.

Схема 10.6. Патогенез диабетической невропатии



Сенсомоторная невропатия. Сенсорная и моторная диабетическая полиневропатия проявляется комплексом двигательных и чувствительных нарушений (тактильных, болевых, температурных, вибрационных, а также суставно-мышечного чувства). В процесс может вовлекаться большинство отделов как периферической, так и центральной нервной системы.

Ранним проявлением сенсорной невропатии является нарушение вибрационной чувствительности. Определение нарушения вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона широко используется в диабетологической практике. Камертон устанавливается на головку первой предплюсневой кости. Больной должен сначала ощутить вибрацию, а затем сказать, когда она прекратится. Исследователь в этот момент считывает по одной из нанесенных на камертон шкал значения в $\frac{1}{8}$ октавы. Патологическими являются значения менее $\frac{4}{8}$ октавы камертона.

Частым симптомом дистальной формы диабетической невропатии являются парестезии и дизестезии, которые проявляются ощущением «ползания мурашек», онемением. Пациенты часто жалуются на зябкость ног, хотя они остаются теплыми на ощупь, что является признаком, позволяющим отличить полиневропатию от ишемических изменений, когда ноги на ощупь холодные. Характерным признаком является синдром «беспокойных ног», представляющий собой сочетание ночных парестезий и повышенной чувствительности. Боли в ногах чаще беспокоят ночью, при этом иногда пациент не может выносить прикосновения одеяла, ему кажется, что ноги как бы скованы, зажаты в тиски. Позже такие ощущения могут появляться на руках и в области груди и живота. В типичном случае боли в ногах в противоположность таковым при облитерирующих заболеваниях артерий могут уменьшаться при ходьбе. Спустя месяцы, годы боль спонтанно прекращается вследствие гибели мелких нервных волокон, отвечающих за болевую чувствительность.

Гипоэстезия проявляется выпадением чувствительности по типу «чулок» и «перчаток». Нарушение глубокой, проприоцептивной чувствительности приводит к нарушению координации и затруднению передвижений (сенсорная атаксия). Пациент жалуется на «чужие ноги», ощущение «стояния на вате». Нарушение трофической иннервации приводит к дегенеративным изменениям кожи, костей и сухожилий. Нарушение болевой чувствительности приводит к частым, не замечаемым пациентом микротравмам стоп, которые легко инфицируются. Нарушение координации и ходьбы приводит к нефизиологическому перераспределению нагрузки на суставы стопы. В результате нарушаются анатомические взаимоотношения в опорно-двигательном аппарате ноги. Деформируется свод стопы, развиваются отеки, фрактуры, хронические гнойные процессы. Указанные изменения нижних конечностей при сахарном диабете объединяют термином «синдром диабетической стопы» (см. раздел 10.10.5).

При диабетической мононевропатии наиболее часто поражаются лицевой, отводящий и седалищный нервы.

Автономная невропатия. В клинической картине на первый план часто выступают проявления диабетической автономной невропатии. Очень важно понимать, что диагноз дисфункции того или иного органа или системы в результате вегетативной невропатии является диагнозом исключения. Прежде всего необходимо исключить органическую патологию как причину имеющейся симптоматики. Как указано в классификации, выделяют несколько клинических форм автономной диабетической невропатии.

Кардиоваскулярная форма. Блуждающий нерв является наиболее длинным нервом из всех иннервирующих сердце, и при автономной невропатии он поражается в первую очередь. В результате преобладания симпатических влияний развивается тахикардия покоя. В дальнейшем, когда присоединяется нарушение симпатической иннервации, тахикардия несколько уменьшается. В ситуации стойкой тахикардии при тотальной вегетативной денервации сердце сравнивают с трансплантированным. Нарушение вегетативной афферентации резко снижает адаптивные возможности сердечно-сосудистой системы к физиологическим нагрузкам. Неадекватная реакция на ортостаз проявляется ортостатической гипотензией и синкопальными состояниями. Вегетативная денервация легочно-сердечного комплекса приводит к отсутствию variability сердечного ритма (физиологическая дыхательная аритмия). Сердце имеет наиболее тонко организованную вегетативную иннервацию, поэтому именно ее нарушения лежат в основе диагностики автономной невропатии в целом. Для этого используют ряд достаточных простых функциональных тестов.

Диагностика недостаточности парасимпатической иннервации сердца. 1. *Изменение ЧСС при медленном глубоком дыхании.* Пациент дышит в ритме 5 с на каждую фазу дыхательного цикла. Наблюдаемое в норме ускорение ЧСС на вдохе и урежение на выдохе исчезают по мере прогрессирования недостаточности парасимпатической иннервации сердца. Наиболее чувствительным признаком вегетативной кардиальной невропатии является отсутствие нормальной вариации сердечного ритма. Минимальная и максимальная ЧСС определяется по ЭКГ. Разница между ними в 14 ударов и менее свидетельствует о нарушении парасимпатической иннервации сердца.

2. *Тест Вальсальвы.* При повышении внутрилегочного давления (пациент натуживается) в норме ЧСС увеличивается. При нарушении парасимпатической регуляции сердечной деятельности этот феномен выпадает. На ЭКГ определяют наименьший и наибольший интервалы RR. Отношение

величины максимального RR к минимальному менее 1,21 свидетельствует об автономной нейропатии.

Диагностика недостаточности симпатической иннервации сердца. 1. *Тест Шелонга (ортостатическая проба).* При нарушении симпатической иннервации систолическое давление падает ниже, чем в аналогичной ситуации у здоровых людей. Пациент спокойно лежит на спине в течение 10 мин, после чего измеряется артериальное давление. Затем пациент встает, и артериальное давление измеряется на 2-й, 4-й, 6-й, 8-й и 10-й минутах. Падение систолического давления на 30 мм рт.ст. и более считается патологическим и свидетельствует о вегетативной кардиальной невропатии с нарушением симпатической иннервации.

2. *Измерение артериального давления при изотонической мышечной нагрузке.* После определения исходного артериального давления пациента просят в течение 5 мин сжимать ручной динамометр до $\frac{1}{3}$ максимальной силы руки. Если при этом диастолическое давление увеличится менее чем на 10 мм рт.ст., это говорит об имеющейся вегетативной кардиальной невропатии с недостаточной симпатической иннервацией (табл. 10.15).

Таблица 10.15. Интерпретация показателей сердечно-сосудистых функциональных проб

Проба	Норма	Пограничное состояние	Патологическое состояние
Проба Вальсальвы (соотношение самого длинного к самому короткому R—R интервалу до пробы и после)	$\geq 1,21$	—	$\leq 1,20$
Соотношение 30:15 (соотношение интервала R—R при 30-м к 15-му сердечному сокращению после вставания)	$\geq 1,04$	1,01—1,03	$\leq 1,00$
Вариация ЧСС при медленном глубоком дыхании (максимальная минус минимальная ЧСС по ЭКГ), уд/мин	≥ 15	11—14	≤ 14
Тест Шелонга (изменение систолического АД в ответ на ортостатическую нагрузку), мм рт.ст.	≤ 10	11—29	≥ 30
АД при изотонической мышечной нагрузке (подъем диастолического АД в ответ на сжатие динамометра в течение 5 мин до $\frac{1}{3}$ максимальной силы руки), мм рт.ст.	≥ 16	11—15	≤ 10

Гастроинтестинальная форма. При гастроинтестинальной форме автономной невропатии симптоматика во многом связана с недостаточностью холинергической регуляции функций ЖКТ:

- гастропарез с замедленным или, наоборот, опрокидывающим опорожнением желудка, что создает значительные сложности в подборе инсулинотерапии, поскольку время и объем всасывания углеводов неопределенно варьируют;
- атония пищевода, рефлюкс-эзофагит, дисфагия;
- смена водянистой диареи (обычно по ночам) с запором как результат нарушения моторики кишечника, экзокринной секреции ПЖЖ и

- присоединения дисбактериоза; указанные проявления объединяются термином «диабетическая энтеропатия»;
- слюнотечение;
- дискинезия желчных путей со склонностью к камнеобразованию, реактивный панкреатит.

Урогенитальная форма. Эта форма автономной невропатии развивается в результате вовлечения в процесс крестцового сплетения и системы местной вегетативной регуляции функции урогенитального тракта и характеризуется следующими симптомами:

- атонией мочеочников и мочевого пузыря;
- рефлюксом и стазом мочи;
- склонностью к развитию мочевого инфекции;
- эректильной дисфункцией (около 50 % больных СД);
- ретроградной эякуляцией и нарушением болевой иннервации яичек;
- нарушением увлажнения влагалища.

Нарушение способности распознавать гипогликемию. Как отдельный вариант расстройств, связанных с автономной невропатией, выделяется нарушение способности распознавать гипогликемию. Экстренная адаптация к гипогликемии в первую очередь обеспечивается выбросом глюкагона, который вначале происходит за счет парасимпатической стимуляции панкреатических островков, а затем за счет гуморальных механизмов. Кроме того, определенное значение имеет и выброс адреналина мозговым слоем надпочечников (адренергическая симптоматика гипогликемии). При вегетативной невропатии выпадает как первая глюкагоновая фаза адаптации, так и адренергические симптомы-предвестники, позволяющие больному сориентироваться и самостоятельно купировать приступ. Выброс глюкагона часто оказывается подавленным в связи с наличием гиперинсулинемии. Ситуация еще более усугубляется, если имеется та или иная форма нарушения эвакуации пищи из желудка. В этих условиях высока вероятность развития тяжелых приступов гипогликемии с внезапным развитием нейрогликопепнической симптоматики.

Нарушение функции зрачка. Эта форма может проявляться нарушением адаптации к темноте, синдромом Аргайла Робертсона.

Нарушение функции потовых желез. В связи с нарушением трофической иннервации кожи и соединительнотканых структур кожа становится тестообразной, атрофичной, а в результате поражения потовых желез — сухой (ангидроз). Изменение функционального равновесия между адренергической и холинергической иннервацией приводит к нарушению тонуса поверхностных сосудов. Трофические нарушения приводят к гипотрофии костей, связок, сухожилий, мышц и соединительнотканых структур (см. раздел 10.10.5). Достаточно редким и тяжелым вариантом этих проявлений является диабетическая амиотрофия, при которой чаще вовлекаются в процесс тазобедренные мышцы и, как правило, она сочетается с анорексией и тяжелой депрессией.

Лечение. В лечении диабетической невропатии можно выделить 3 этапа, из которых первые два одинаковы для сенсомоторной и автономной диабетической невропатии.

1. Проводят оптимизацию компенсации СД. Интенсивная инсулинотерапия обученных пациентов или поддержание хорошей компенсации по приведенным критериям снижает риск развития периферической невропатии примерно на 80 %.

2. Нервные структуры регенерируют медленно, поэтому при уже имеющейся невропатии даже в случае достижения идеальной компенсации СД улучшения можно ждать достаточно долго, иногда до 2 лет, что диктует необходимость назначения патогенетической медикаментозной терапии. На сегодняшний день используются две группы средств: препараты α -липоевой кислоты и витамины группы В. Эффективность препаратов α -липоевой кислоты («Эспа-липон», «тиоктацид») связана с тем, что она является коэнзимом ключевых ферментов цикла Кребса, что позволяет восстановить энергетический баланс нервных структур, а также антиоксидантом, что позволяет предотвратить дальнейшую альтерацию нервных волокон за счет активации свободно-радикального перекисного окисления. Вначале, на протяжении 2—4 нед, препарат «Эспа-липон» рекомендуется вводить в виде ежедневных внутривенных капельных вливаний от 300 до 600 мг/сут. В тяжелых случаях может назначаться доза до 1200 мг/сут. Далее переходят на таблетированную форму — 600 мг/сут на протяжении 3—6 мес. Только спустя названный срок можно оценивать эффективность указанной терапии. Эффективны при лечении диабетических невропатий препараты витаминов группы В, содержащие бенфотиамин («Мильгамма», «Тиогамма»).

3. При тяжелой диабетической невропатии наряду с оптимизацией сахаропонижающей терапии и назначением препаратов патогенетического действия необходимо симптоматическое лечение, которое определяется формой невропатии. Под симптоматической терапией сенсомоторной диабетической нейропатии, как правило, подразумевают обезболивание. Обычные анальгетики как центрального, так и периферического действия нередко малоэффективны. В отдельных случаях обезболивания удается достичь назначением противосудорожных препаратов (карбамазепин, дифенин), amitриптилина, лидокаина, препаратов магния, бензодиазепинов.

При гастроинтестинальной автономной невропатии эффективны мотилиум, пропульсин (алимакс), церукал. При постпрандиальных гипогликемиях перед едой рекомендуется выпить сахаросодержащий напиток. При диарее в рамках диабетической энтеропатии в 50 % случаев эффективен доксициклин. Балластные вещества и/или липерамид (имодиум) назначаются в небольших дозах.

При ортостатической гипотензии назначают обильное питье, контрастный душ, эластичные чулки, рекомендуют несколько увеличить прием пищевой соли. С кровати и стула пациенту необходимо вставать медленно. При безуспешности таких мероприятий назначают минералокортикоид 9 α -фторкортизол (кортинеф, флоринеф).

При эректильной дисфункции в зависимости от ее патогенетического варианта используются каверджект (алпростадил), силденафил (виагра), андриол.

10.10.5. Синдром диабетической стопы

Синдром диабетической стопы (СДС) — патологическое состояние стопы при СД, возникающее на фоне поражения периферических нервов, кожи и мягких тканей, костей и суставов и проявляющееся острыми и хроническими язвами, костно-суставными поражениями и гнойно-некротическими процессами. СДС наблюдается у 10—25 %, а по некоторым данным, в той или иной форме у 30—80 % больных СД. Ампутация ног в группе пациен-

тов с СДС производится в 15 раз чаще, чем у остального населения. От 50 до 70 % от общего количества выполненных ампутаций ног приходится на долю больных СД. Имеется прямая зависимость частоты развития СДС и тяжести поражения от качества компенсации СД, возраста больного и длительности СД.

Патогенез СДС многокомпонентен и представлен сочетанием невропатических и перфузионных нарушений с выраженной склонностью к инфицированию. Исходя из преобладания в патогенезе того или иного из перечисленных факторов, выделяют 3 основные формы СДС.

- I. Невропатическая форма.
 - A. Без остеоартропатии.
 - Б. Диабетическая остеоартропатия.
- II. Нейроишемическая (смешанная) форма.
- III. Ишемическая форма.

Наиболее часто встречается невропатическая форма СДС (60—70 % случаев). Чисто ишемическая форма СДС встречается в 3—7 % случаев. В 15—20 % случаев встречается смешанная форма синдрома, которой клинически в той или иной степени присущи черты обеих форм.

П а т о г е н е з. Невропатическая форма СДС. При диабетической невропатии в первую очередь поражаются дистальные отделы наиболее длинных нервов. Длительный дефицит трофической импульсации, которая в основном осуществляется вегетативными нервами, приводит к гипотрофии кожи, костей, связок, сухожилий и мышц. Результатом гипотрофии соединительных структур является деформация стопы с нефизиологичным перераспределением опорной нагрузки и ее чрезмерным увеличением на отдельные участки. В этих местах, например в области проекции головок плюсневых костей, отмечаются утолщение кожи и формирование гиперкератозов. Постоянное давление на эти участки приводит к воспалительному аутолизу подлежащих мягких тканей, что создает предпосылки для формирования язвенного дефекта. В результате атрофии и нарушения потоотделения кожа становится сухой, легко трескается. Из-за снижения болевой чувствительности пациент часто не обращает внимания на происходящие изменения. Он не может своевременно обнаружить неудобство обуви, что приводит к образованию потертостей и мозолей, не замечает внедрения инородных тел, мелких ранок в местах растрескивания. Кроме того, если имеется смешанная форма СДС, пациент не чувствует ишемических болей. Ситуацию усугубляет нарушение глубокой чувствительности, проявляющееся в нарушении походки, неправильной установке ноги. Указанные изменения протекают на фоне иммунодефицита, всегда имеющегося при декомпенсированном или даже субкомпенсированном СД. Образование инфекционного очага замыкает порочный круг и приводит к общей декомпенсации заболевания. Наиболее часто язвенный дефект инфицируется стафилококками, стрептококками, бактериями кишечной группы; нередко присоединяется анаэробная флора (схема 10.7).

Изменение функционального равновесия между адренергической и холинергической иннервацией приводит к нарушению тонуса сосудов и открытию артериовенозных шунтов. Паретическое расширение поверхностных сосудов обуславливает некоторую отечность и повышение температуры невропатической стопы. Открытие артериовенозных анастомозов сопровождается феноменом обкрадывания и гипоперфузией. Отек тканей стопы может привести к вторичному сдавливанию артериальных стволов,

Схема 10.7. Невропатия в патогенезе синдрома диабетической стопы



что приводит к ишемическим изменениям дистальных отделов — симптом «синего пальца».

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. При невропатической форме СДС можно выделить как минимум 3 вида поражения: невропатическая язва, остеоартропатия (с развитием сустава Шарко), невропатические отеки.

Невропатические язвы, как правило, локализуются в области подошвы и межпальцевых промежутков, т.е. на участках стопы, испытывающих наибольшее давление (рис. 10.15). Невропатическая остеоартропатия является результатом выраженных дистрофических изменений в костно-суставном аппарате стопы (остеопороз, остеолиз, гиперостоз). Невропатия маскирует спонтанные переломы костей, которые в $\frac{1}{3}$ случаев оказываются безболезненными. Пальпаторно при этом можно отметить гиперемию и отечность стопы по сравнению с другой ногой. Если после перелома прошло только несколько дней, то на рентгенограмме могут отсутствовать изменения. Для диагностики в этом случае целесообразно провести ультразвуковое сканирование кости.

Деструктивные изменения костно-связочного аппарата стопы могут прогрессировать на протяжении многих месяцев и привести к выраженной костной деформации — формированию сустава Шарко. При этом стопу образно сравнивают с «мешком с костями» (рис. 10.16).

Развитие невропатических отеков связано с автономной невропатией, которая приводит к нарушению регуляции тонуса мелких сосудов и образованию большого числа артериовенозных шунтов, в результате чего нарушается гемодинамика в микроциркуляционном русле.

Л е ч е н и е. Лечение невропатически-инфицированной формы СДС подразумевает комплекс следующих мероприятий.

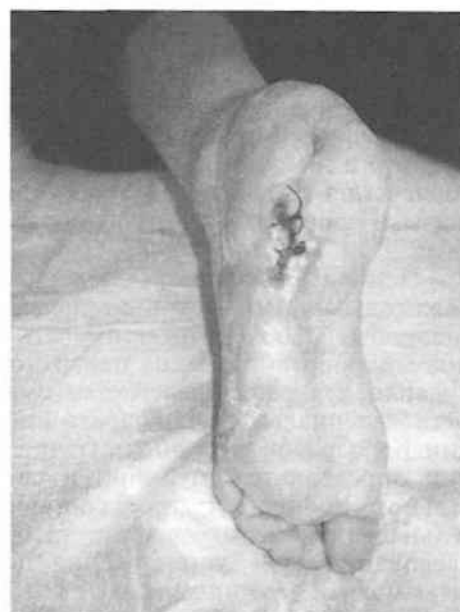


Рис. 10.15. Синдром диабетической стопы. Нейропатическая инфицированная форма, осложненная остеомиелитом пяточной кости и флегмоной мягких тканей стопы. а — до лечения; б — на фоне лечения.



Рис. 10.16. Рентгенограмма костей голени и стопы. Выраженная деформация суставов стопы (сустав Шарко).

1. *Оптимизация компенсации СД.* Потребность в инсулине из-за наличия инфекционно-воспалительного процесса значительно возрастает. При СД-II часто нужен хотя бы временный переход на инсулинотерапию.

2. *Системная антибиотикотерапия.* Проводится по общим принципам при обнаружении инфицирования язвы, вовлечении в процесс подкожной клетчатки и мышц. Если имеется только нарушение целостности кожи без вовлечения подлежащих тканей, пациенту достаточно соблюдать разгрузку ноги и проводить местную обработку язвенной поверхности антисептиками.

Наиболее часто встречающимися микроорганизмами являются грамположительные и грамотрицательные кокки, клостридии, кишечная палочка, анаэробы. Необходимо учитывать вероятность наличия различных штаммов микроорганизмов на поверхности и в глубине язвенного дефекта. Как правило, из раны высеивается смешанная флора. Это определяет выбор антибактериального препарата широкого спектра действия или комбинации препаратов различных групп. Длительность антибактериальной терапии определяется глубиной и распространенностью язвенного воспалительного процесса и может составить от 2 нед до нескольких месяцев. Длительная антибиотикотерапия требует повторных микробиологических исследований для установления возможного образования резистентных штаммов микроорганизмов.

3. *Полный покой и разгрузка стопы.* В отличие от ишемической формы СДС, когда после заживления участков поражения необходима ходьба для лучшего развития коллатерального кровотока (эрготерапия), при невропатическом и смешанном СДС стопу разгружают до полного выздоровления. Пятка должна либо полностью свисать, либо под нее подкладывается валик. Костыли или кресло-каталка будут необходимы на срок, измеряемый неделями. Полная разгрузка ноги может в течение нескольких недель привести к заживлению язв, существующих годами. Пациентам с переломами или уже сформировавшимся суставом Шарко рекомендуется абсолютная разгрузка пораженной конечности до полной консолидации костей, а в последующем ношение индивидуальной обуви.

4. *Местная обработка раны.* Подразумевают удаление некротических тканей, обработка краев язвы и обеспечение асептичности раневой поверхности и близлежащих участков стопы. Красящие антисептики для обработки раны не используются. Наиболее приемлемым и доступным антисептическим средством являются 1, 0,5, 0,25 % растворы диоксида, 0,05 % раствор хлоргексидина. Налет фибрина и некротизированные ткани удаляются с раневой поверхности протеолитиками.

5. *Удаление участков гиперкератоза.*

6. *Правильный подбор и ношение специальной обуви.*

Своевременно проводимая консервативная терапия позволяет избежать оперативного вмешательства в 95% случаев.

Ишемическая форма СДС. Является следствием атеросклероза артерий нижних конечностей, приводящего к нарушению магистрального кровотока, т.е. является одним из вариантов диабетической макроангиопатии.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. Кожа на стопах может быть бледной или цианотичной; реже имеет розовато-красный оттенок из-за расширения поверхностных капилляров в ответ на ишемию. В отличие от невропатической, при ишемической форме поражения стопы холодные. Язвенные дефекты возникают по типу акральных некрозов (кончики пальцев, краевая поверхность пяток). Пульс на артериях стопы, подколенных и бедренных артериях ослаблен или не пальпируется. Пульс перестает паль-

пироваться, если стеноз превышает 90 % просвета сосуда. Аускультативно на крупных артериях в ряде случаев удается выявить систолический шум (рис. 10.17).

В отличие от невропатического варианта СДС, при котором часто безболезненна даже грубая хирургическая обработка раны, чисто ишемическая стопа характеризуется наличием болевой симптоматики.

Дифференциальная диагностика представлена в табл. 10.16.

Таблица 10.16. Дифференциальная диагностика клинических форм СДС

Признак	Невропатическая форма	Ишемическая форма
Средний возраст	До 40 лет	Старше 55 лет
Длительность СД	Более 5 лет	1—3 года
Другие поздние осложнения	Встречаются часто	Могут быть не выражены
Сосудистая патология	Макроангиопатии может не быть	Артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, ИСБ
Язвы стоп в анамнезе	Часто	Редко
Состояние пораженного участка	Обычно безболезненный. По ночам могут беспокоить сильные боли и парестезии (синдром «беспокойных ног»)	Болезненный. Пробы для определения состояния артериального кровоснабжения ног положительные. Из-за сопутствующей невропатии перемежающаяся хромота может отсутствовать
Состояние ног	Ноги теплые, розовые. Кожа сухая, тестообразная, трескающаяся. Пульс прощупывается, вены полнокровны	Ноги влажные, холодные, синюшные. Пульс ослаблен или не пальпируется. Оволосение отсутствует
Локализация язв	Преимущественно на подошве, в межпальцевых промежутках	Преимущественно на пальцах и на пятке (акральные некрозы)
Чувствительность	Определяется нарушение вибрационной, болевой и температурной чувствительности (по типу «носков» и «перчаток»), а также ослабление коленного и пяточного рефлексов, атрофия мышц	Выраженное нарушение чувствительности чаще отсутствует
Изменения стопы	Часто возникают деформация стопы и остеоартропатия	Костные изменения развиваются редко
Рентгенография	Остеопения, остеодиз, спонтанные фрактуры суставов стопы, нарушение структуры свода стопы	Медиасклероз сосудов голени и стопы (кальцификация tunica media сосудов)

Для оценки состояния артериального кровотока используют следующие инструментальные методы.

1. Изменение лодыжечно-плечевого индекса с помощью доплерографии. Отношение показателей систолического давления в артериях стопы и плечевой артерии в норме $\geq 1,0$. При манифестном облитерирующем забо-



Рис. 10.17. Синдром диабетической стопы. Ишемическая гангренезная форма. Критическая ишемия. Акральные некрозы IV и V пальцев левой ноги.

лечении артерий нижних конечностей этот индекс $\geq 0,8$. Индекс менее 0,5 считается критическим в отношении развития некрозов. Исследование неинформативно при медиасклерозе Менкеберга (в 10—15 % случаев при СД) (рис. 10.18).

2. Ангиография сосудов нижних конечностей (в том числе дигитальная субтракционная), КТ- и МРТ-ангиография.

3. Дуплексное и триплексное ультразвуковое сканирование артерий нижних конечностей.

Лечение. Исходным принципом лечения ишемической формы СДС опять же является оптимизация сахаропонижающей терапии СД. Тяжесть ишемического поражения конечности будет определяться тремя основными факторами: тяжестью стеноза, развитием коллатерального кровотока, состоянием свертывающей системы крови. Лечение выбора являются реваскуляризационные операции (тромбэндартерэктомия, формирование обходных анастомозов). Малоинвазивными вмешательствами являются чрескожная транслюминальная ангиопластика, комбинация местного фибринолиза с аспирационной тромбэктомией и чрескожной транслюминальной ангиопластикой, а также лазерная ангиопластика.

Пациентам с окклюзионными заболеваниями нижних конечностей при отсутствии язвенно-некротических поражений показана эрготерапия — 1—2-часовая ходьба в день, способствующая развитию коллатерального кровотока. Воздействие на гемостаз подразумевает назначение аспирина (100 мг/сут), при необходимости — антикоагулянтов. При развитии артериальных тромбозов показаны фибринолитики. Методом выбора является локальный тромболитизис, который при необходимости можно сочетать с аспирационной тромбэктомией и чрескожной транслюминарной ангиопластикой. Критические сроки проведения фибринолиза: на бедре — до 2 мес, на голени — до 1 мес, на стопе — несколько дней после развития тромбоза. При невозможности по каким-либо причинам проведения реваскуляризации назначают препараты простагландина E_1 (алпростадил, вазопростан) и простаглицлина (илопрост). При развитии обширного гнойно-некротического поражения при всех вариантах СДС ставится вопрос об ампутации.

Профилактика. Основным методом профилактики СДС является поддержание оптимальной компенсации СД. Осмотр ног больного СД должен производиться каждый раз во время визита к врачу, при этом не реже, чем 1 раз в полгода. Объем инструментального исследования разрабатывается индивидуально.



Рис. 10.18. Рентгенограмма голени больного сахарным диабетом. Кальцифицирующий склероз Менкеберга.

Обследование больных СД с целью диагностики и профилактики СДС	
Осмотр и пальпация стоп и голеней	Цвет стоп, деформации, отеки, состояние ногтей, мест наиболее частого мозолеобразования, места опоры, язвенные поражения, пульсация тыльной и задней большеберцовой артерий, состояние кожи, а также осмотр обуви пациента
Неврологический статус	Исследования вибрационной чувствительности с помощью камертона, тактильной и температурной чувствительности, определение пяточного и коленного рефлекса. Проведение проб для выявления автономной невропатии
Ангиологическое исследование	Ангиография, ультразвуковое сканирование артерий, определение лодыжечно-плечевого индекса
Рентгенография	Остеолиз, секвестры, фрактуры, остеопения. При персистирующей инфекции показана сцинтиграфия костей, при которой, несмотря на нормальную рентгеновскую картину, в 50 % случаев определяется патология
Подография	Позволяет получить картину распределения давления на стопу, участки наибольшей нагрузки, изменение точек опоры, что необходимо для подбора ортопедической обуви и супинаторов
Микробиологический анализ	Посев берется из глубины раны. С поверхности всегда высевается флора, колонизирующая некротизированную ткань. Таким образом, перед посевом необходимо удалить участки некроза

Наиболее эффективной мерой вторичной профилактики СДС является обучение больных. Структурированные программы обучения содержат раздел, посвященный правилам ухода за ногами (см. раздел 10.13). Нарушение целостности кожных покровов, микротравматизация и инфицирование предупреждаются поддержанием чистоты и сухости ног. Для этого рекомендуют ежедневные теплые ножные ванны. Использование жирных кремов улучшает эластичность кожи, предупреждает растрескивание при трофических расстройствах. Больным запрещают горячие и холодные ножные ванны, ношение заштопанных носков, нерасшнурованной обуви, удаления мозолей с помощью ножниц, использование грелок.

10.11. Гестационный диабет.

Сахарный диабет и беременность

Обмен веществ в организме беременной женщины часто сравнивают с обменом веществ при голодании. Уровни жирных кислот, триглицеридов и кетонových тел оказываются повышенными, а аминокислот и глюкозы — сниженными. Голодание в течение 8—12 ч у беременной может привести к выраженной гипогликемии с ацетонурией. Высокий уровень овариальных и плацентарных стероидов, а также увеличение образования кортизола корой надпочечников приводят при беременности к развитию физиологической инсулинорезистентности.

Необходимо различать беременность у больной сахарным диабетом и гестационный сахарный диабет, или сахарный диабет беременных, т.е. манифестацию СД во время беременности.

Гестационный СД патогенетически близок к СД-II. Его развитие связывают с тем, что инсулинорезистентность, развивающаяся при беременности, и, следовательно, повышенная потребность в инсулине в силу индивидуальных особенностей превышает функциональную способность β -клеток ПЖЖ. Принципиальная особенность гестационного СД состоит в том, что после родов, с возвращением гормональных и метаболических взаимоотношений к исходному уровню, он, как правило, проходит.

Установлено, что 0,3 % всех женщин репродуктивного возраста страдают СД, 0,2—0,3 % беременных уже изначально больны СД, а в 1—5 % беременных развивается гестационный СД или манифестирует истинный СД.

Риск для матери и плода, а также подходы к лечению СД и особенности контроля за ним при гестационном СД и при истинном СД у беременных пациенток одинаковы. Принципиальная разница заключается в неблагоприятном исходном состоянии обмена веществ у больных с предсуществующим СД. Поздние осложнения СД во время беременности могут значительно прогрессировать, однако при качественной компенсации СД показаний для прерывания беременности нет. Женщина, страдающая СД, должна планировать беременность в молодом возрасте, когда риск развития осложнений наиболее низок. Если планируется беременность, то рекомендуется отменить противозачаточные средства спустя 2 мес после достижения оптимальной компенсации (нормальный уровень гликированного гемоглобина).

Противопоказаниями к беременности или медицинскими показаниями к прерыванию беременности являются тяжелая нефропатия с прогресси-

рующей почечной недостаточностью, тяжелая ИБС, тяжелая пролиферативная ретинопатия, не поддающаяся коррекции. Беременность не рекомендуется больным СД в возрасте старше 38 лет, а также если в ранние сроки беременности уровень HbA_{1c} составил более 12 % и если развивается диабетический кетоацидоз.

Около $\frac{2}{3}$ женщин имеют хотя бы один из перечисленных факторов риска развития гестационного СД:

- метаболический синдром и/или избыточная масса тела (>20 % от идеальной);
- СД-II у близких родственников;
- повторная глюкозурия;
- гидрамнион и крупный плод;
- предшествовавшее рождение ребенка массой тела более 4000 г или мертворождение;
- возраст более 30 лет.

Если СД диагностирован в I триместре беременности, это, как правило, предсуществующий СД, декомпенсировавшийся на фоне беременности. Значительно реже это ГД, пик манифестации которого обычно приходится между IV и VIII месяцами беременности.

Тестирование на глюкозурию у всех беременных в I триместре должно производиться каждые 4 нед, во II — каждые 3 нед, а в III — каждые 2 нед. Всем беременным в сроки между 24-й и 28-й неделей рекомендуется проведение орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) с 50 г глюкозы. При наличии нескольких факторов риска ОГТТ рекомендуется проводить каждые 4—8 нед вплоть до IX месяца беременности. Следует иметь в виду, что при беременности нормальными считаются более низкие цифры гликемии. В норме у беременных уровень глюкозы натощак не превышает 5,0—5,8 ммоль/л, а через 1 ч после еды — 7,8 ммоль/л.

Для проведения ОГТТ с 50 г глюкозы никакой предварительной подготовки не требуется. Если через 1 ч после нагрузки уровень гликемии составил более 7,8 ммоль/л, следует провести подтверждающий 3-часовой ОГТТ со 100 г глюкозы (табл. 10.17).

Т а б л и ц а 10.17. Критерии диагностики гестационного СД по результатам ОГТТ

ОГТТ	Уровень глюкозы в крови, ммоль/л			
	натощак	через 1 ч	через 2 ч	через 3 ч
С 50 г глюкозы	$>5,8$	$>7,8$	—	—
Со 100 г глюкозы	$>5,8$	$>10,6$	$>9,2$	$>8,1$

Гестационный СД диагностируется, если нормальный уровень глюкозы превышен не менее чем в двух приведенных показателях для ОГТТ со 100 г глюкозы. Если изменен только один из них — тест повторяют через 2 нед.

Риск как для больной СД матери, так и для ее ребенка напрямую зависит от качества компенсации СД на протяжении всей беременности. При неудовлетворительной компенсации значительно возрастает риск развития выкидыша (до 15 %), острого пиелонефрита, гестоза, гидрам-

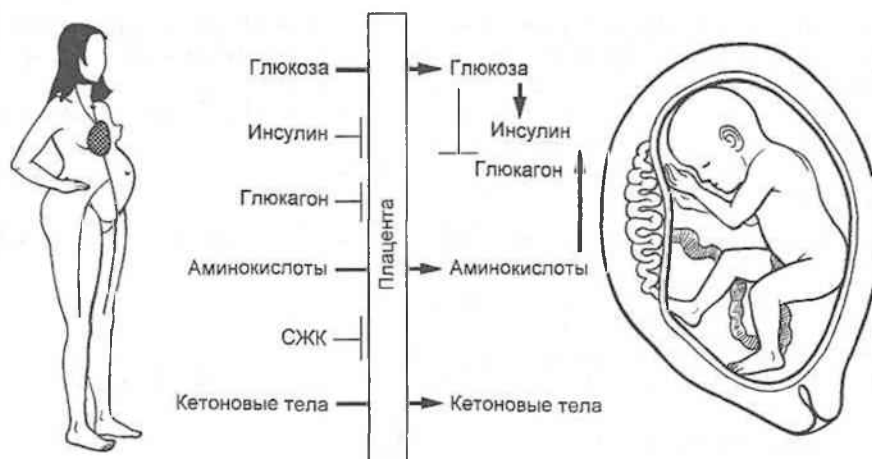


Рис. 10.19. Обмен субстратами и гормонами между матерью и плодом при нормально текущей беременности.

ниона, осложненных родов, необходимости производства неотложного кесарева сечения.

При беременности у больных СД (предсуществующий СД) повышается риск развития гипергликемии и кетоацидоза. Даже при невысокой гипергликемии порядка 11 ммоль/л кетогенез может значительно активироваться. Кетоновые тела рассматриваются как мощный тератогенный фактор. При интенсивной инсулинотерапии, в результате которой достигается нормогликемия, значительно снижаются смертность и частота осложнений как у матерей, так и у новорожденных. Контроль уровня гликемии при этом рекомендуется проводить с частотой 7—8 раз в день. Неудовлетворительная компенсация СД, кроме того, грозит значительным ускорением прогрессирования имеющихся поздних осложнений СД. Поэтому сразу после диагностики беременности женщину нужно комплексно и углубленно обследовать, а при необходимости произвести должную коррекцию (например, лазерокоагуляцию при ретинопатии).

Гипергликемия матери приводит к гипергликемии в системе кровообращения ребенка. Глюкоза легко проникает через плаценту и непрерывно переходит к плоду из крови матери. Кроме того, происходят активный транспорт аминокислот и перенос кетоновых тел плоду. В отличие от этого инсулин, глюкагон и свободные жирные кислоты (СЖК) матери в кровь плода не попадают (рис. 10.19).

В первые 9—12 нед беременности поджелудочная железа плода еще не вырабатывает собственный инсулин. Это время соответствует той фазе органогенеза плода, когда при постоянной гипергликемии у матери у него формируются преимущественно пороки сердца, позвоночника, спинного мозга и ЖКТ.

Частота возникновения пороков развития у детей при плохой компенсации СД матери в этот период превышает средний уровень в 2 раза. С 12-й недели беременности поджелудочная железа ребенка начинает синтезировать инсулин и в ответ на гипергликемию развиваются реактивная гипертрофия и гиперплазия β -клеток фетальной поджелудочной железы. Вследствие гиперинсулинемии развиваются макросомия плода, а также угнете-

ние синтеза лецитина, что объясняет высокую частоту развития респираторного дистресс-синдрома у новорожденных. Кроме того, в результате гиперплазии β -клеток и гиперинсулинемии появляется склонность к тяжелым и длительным гипогликемиям. Перинатальная смертность этих детей составляет 2—5 %.

Целями лечения любых вариантов СД при беременности являются:

- гликемия натощак $<5,8$ ммоль/л;
- гликемия через 1 ч после еды $<7,8$ ммоль/л;
- гликемия через 2 ч после еды $<6,7$ ммоль/л;
- среднее значение дневного гликемического профиля $\leq 5,5$ ммоль/л;
- уровень HbA_{1c} при ежемесячном контроле, как у здоровых (4—6%).

Если при СД-I эти цели достигаются интенсификацией проводимой инсулинотерапии, то первым лечебным шагом при гестационном СД является диетотерапия, которая обычно позволяет добиться снижения инсулинорезистентности. Диета должна быть богата углеводами, в ней должно быть снижено содержание жиров, что в какой-то мере предупреждает склонность к кетозу. «Голодный» кетоз предотвращается дробным питанием с тремя основными и тремя промежуточными приемами пищи. Из углеводов предпочтение следует отдавать углеводам с длинной углеродной цепью. Во II триместре потребность в углеводах увеличивается и составляет 25—35 ккал на 1 кг массы тела. Балластные вещества благоприятным образом замедляют резорбцию глюкозы. Потребность в белках составляет 1,5 г на 1 кг массы тела. Женщины с ожирением за время беременности должны увеличивать массу тела не более чем на 12 кг.

Если поставленных целей не удастся достичь с помощью диетотерапии, всем пациенткам показана инсулинотерапия. Необходимо подчеркнуть, что любые таблетированные сахаропонижающие препараты (ТСП) при беременности противопоказаны. На инсулинотерапию оказывается необходимым переводить около 15 % женщин.

Оптимальным вариантом является интенсивная инсулинотерапия обученных пациенток, которые умеют самостоятельно контролировать уровень гликемии. Самоконтроль уровня гликемии рекомендуется проводить 6—8 раз в день. Гипогликемия у новорожденных развивается только при уровне глюкозы в крови ниже 1,7 ммоль/л, а у недоношенных — ниже 1,2 ммоль/л. Легкая гипогликемия безвредна и для матери, и для плода.

Потребность в инсулине у больных СД в начале беременности может быть низкой. Поскольку при гестационном СД собственная инсулинопродукция сохранена и покрывает базальную потребность, часто оказывается достаточным введение небольших доз ИКД перед основными приемами пищи, а во введении ИСД необходимости может не возникнуть. Во II триместре потребность в инсулине и углеводах заметно увеличивается. Она часто составляет более 1 ЕД/кг массы. При многоплодной беременности потребность в инсулине может составить более 70 ЕД ИКД в день, а часто — около 2 ЕД/кг.

Возникшая у беременной рвота после инъекции инсулина может привести к развитию тяжелой гипогликемии. Женщины, имеющие склонность к рвоте, перед завтраком должны добавить к ИСД лишь небольшое количество ИКД. Если прием пищи перенесен нормально, доза ИКД доводится до полной. В отношении хорошо обученных пациенток следует обсудить возможность использования дозатора инсулина.

Кесарево сечение должно применяться только по акушерским показаниям. Перед запланированным родоразрешением через естественные родо-

вые пути или перед плановым кесаревым сечением больная СД с утра не должна принимать пищи и сделать лишь половину утренней дозы ИСД вместе с очень небольшим количеством ИКД. После этого начинают внутривенное введение 10 % раствора глюкозы. Скорость инъекции подбирают так, чтобы гликемия находилась в пределах 5,3—8,3 ммоль/л. Уровень глюкозы целесообразно исследовать каждый час.

При гиперинсулинемии у плода подавляется продукция альвеолярного сурфактанта. В связи с этим у новорожденных от матерей, страдающих СД, с повышенной частотой развивается респираторный дистресс-синдром. Наиболее точным методом пренатальной диагностики этого состояния является амниоцентез с целью определения соотношения лецитин/сфингомиелин (норма ≥ 2) и содержания фосфатидилглицерола (норма ≥ 3 %). Если эти показатели ниже нормы, то перед родами (по крайней мере за 24 ч) можно назначить глюкокортикоиды, чтобы индуцировать образование сурфактанта и, таким образом, уменьшить риск развития респираторного дистресс-синдрома. Использование кортикостероидов для профилактики дыхательных расстройств у новорожденного и фенотерола (партусистена) для подавления родовой деятельности увеличивает потребность в инсулине.

В случае плохой компенсации СД у матери на протяжении беременности ребенок в течение 48 ч после рождения имеет высокий риск развития гипогликемии. Необходимость введения глюкозы определяется периодическим исследованием уровня глюкозы. Часто таким новорожденным сразу после родов необходимо введение 10 % раствора глюкозы.

После родов потребность в инсулине резко снижается, а при гестационном СД падает до нуля. При предшествующем СД-I эта тенденция появляется уже за 1—2 нед до родов, а через 1—2 нед после них она, как правило, возвращается к исходной.

После родов женщина, перенесшая гестационный СД, должна периодически обследоваться для определения возможного развития у нее истинного СД. У 50 % женщин, имевших гестационный СД, на протяжении 5—25 лет после родов развивается НТГ. Из них у 50 % манифестирует СД-II. Особый риск в этом плане составляют женщины с избыточной массой тела.

10.12. Особенности лечения сахарного диабета при оперативных вмешательствах

Средние и крупные оперативные вмешательства сопровождаются серьезным физиологическим стрессом, который изменяет течение большинства метаболических процессов. В послеоперационном периоде состояние обмена веществ можно охарактеризовать как постстрессовое. Оно во многом схоже с таковым при травмах, сепсисе, инфаркте миокарда и инсульте. По продолжительности этот период составляет при операции на тазобедренном суставе около суток, при гемиколэктомии — двое суток, при вмешательстве по поводу панкреонекроза — несколько недель. Постстрессовому обмену веществ соответствует относительное преобладание уровня контринсулярных гормонов — глюкагона, кортизола, СТГ и катехоламинов, которые определяют сдвиг обмена веществ в сторону катаболизма и значительный выброс основных метаболических субстратов. В результате растворения глюконеогенеза и нарушения периферического усвоения глюкозы развивается гипергликемия. Кроме того, значительно активируется

распад белков и жиров. В норме в ответ на такой массивный выброс катаболических гормонов суточная секреция инсулина может увеличиваться в 2—3 раза, что позволяет восстановить метаболический баланс. У больных СД такого баланса иногда не удается добиться даже при введении значительных доз инсулина. Ситуация может серьезно усугубиться, если СД был исходно декомпенсирован. Помимо повышенного операционного риска, это может стать причиной плохого заживления раны, развития раневой инфекции, образования грыж в области шва. Важную роль в подходах к ведению пациента в периоперационном периоде играют поздние осложнения СД, в связи с которыми операции очень часто и предпринимаются. Тактика периоперационного ведения больного СД зависит от следующих факторов:

- тип СД, предшествовавшее лечение, качество компенсации СД;
- условия проведения операции (срочная или плановая);
- объем и длительность вмешательства;
- вид наркоза (общее, местное обезболивание);
- сопутствующие заболевания, в первую очередь поздние осложнения СД.

Элективное вмешательство (например, в связи с бессимптомной желчнокаменной болезнью, варикозным расширением вен, косметические операции и т.д.). Время проведения операции может быть передвинуто на несколько месяцев до тех пор, пока будет достигнута оптимальная компенсация СД. Уровень гликемии должен соответствовать нормальному или как минимум тощаковая гликемия не должна превышать 7,2 ммоль/л, а постпрандиальная — 11,1 ммоль/л. В идеале уровень гликированного гемоглобина не должен превышать 20 % от нормы. Помимо всего, следует учитывать тяжесть имеющихся поздних осложнений и возможность их коррекции.

Полуэлективное вмешательство (например, вторичный остеосинтез или онкологические операции). Такие операции в принципе тоже можно отложить, но не более чем на несколько недель. Пациент при этом часто продолжает оставаться в клинике. В этой ситуации необходимо соизмерять необходимость выполнения операции в ближайшие сроки и риск вмешательства на фоне плохой компенсации СД.

Неотложные операции. В клинической картине заболеваний, при которых показано неотложное вмешательство, как, например, при кишечной непроходимости, существует так называемая относительно стабильная фаза. За этот, порой короткий промежуток времени пациенту переливают глюкозу в объеме примерно 10 г в 1 ч и вводят необходимую дозу инсулина.

Если операцию можно проводить под местной анестезией, то это значительно облегчает ситуацию, поскольку пациент может получить пищу уже в послеоперационном периоде. Перерыв между приемами пищи, таким образом, составит максимум 4—6 ч. Общий наркоз прежде всего несет опасность интраоперационной гипогликемии, которая не имеет никаких клинических проявлений. Обязательным является исследование уровня глюкозы с интервалом как минимум в 1 ч. Если появляется тенденция к гипогликемии, исследование необходимо повторять еще чаще. Если пациенту в периоперационном периоде показана инсулинотерапия, то наиболее удобно ее вести внутривенно через перфузор, поскольку при подкожном введении гликемия оказывается недостаточно управляема.

Алгоритм периоперационного лечения пациентов с компенсированным СД	
<i>Пациенты, получающие инсулинотерапию</i>	
Перед операцией	До операции не завтракать, ввести 50 % обычной дозы инсулина. При больших операциях, кроме того, накануне вечером вводится только половина дозы инсулина. Гликемия исследуется натощак, затем каждый час. Перед операцией и во время нее вводится 5–10 % раствор глюкозы со скоростью 100 мл/л
Мелкие операции	При необходимости в зависимости от показателей гликемии дополнительное введение инсулина может осуществляться подкожно
Средние операции	При необходимости в зависимости от показателей гликемии дополнительное введение инсулина осуществляется внутривенно
Большие операции	Инсулин вводится перфузионно, параллельно с глюкозой (50 мл/ч 5–10 %), с исходной скоростью 1–2 ЕД/ч. Гликемия исследуется минимум 1 раз в час
После операции	К обычной инсулинотерапии, за исключением случаев выраженной декомпенсации, переходят, когда пациент начинает самостоятельно принимать пищу: — после мелких операций сразу, перед очередным приемом пищи; — после средних операций, возможно вечером этого же дня; — после больших операций пациенты наблюдаются в отделении интенсивной терапии, где получают дробную инсулинотерапию под контролем гликемии (только ИКД каждые 3 ч). На обычную инсулинотерапию переходят после достижения стабилизации жизненных функций с началом самостоятельного питания. Принципиально положение о том, что независимо получает пациент пищу или парентеральное питание или временно не получает ни того, ни другого, базальная потребность в инсулине должна восполняться в полном объеме, т.е. инсулин при СД-I не должен даже временно отменяться ни при каких обстоятельствах. Доза подбирается соответственно уровню гликемии
<i>Пациенты, получающие терапию ТСП</i>	
Перед операцией	Гликемия исследуется натощак и перед операцией. Прием СМ возобновляют только после операции. Бигуаниды необходимо отменить за 3 дня до операции во избежание развития лактацидоза
Мелкие операции	Гликемия исследуется каждые 1–2 ч
Средние операции	Во время операции переливается 5 % раствор глюкозы со скоростью 100 мл/ч. Инсулин необходимо иметь наготове
Большие операции	Инсулин вводится перфузионно, параллельно с глюкозой (50 мл/ч 5–10 %), в начале с исходной скоростью 1–2 ЕД/ч. Гликемия исследуется минимум 1 раз в час
После операции	Прием ТСП после мелких и средних операций возобновляют перед первым после операции приемом пищи. После крупных операций пациенты находятся в отделении интенсивной терапии, где получают дробную инсулинотерапию под контролем гликемии, вплоть до достижения стабилизации жизненных функций и перехода к самостоятельному питанию

<i>Пациенты, находящиеся на диетотерапии</i>	
Перед операцией	Контроль гликемии
Мелкие операции	Контроль гликемии
Средние операции	Во время операции переливается 5 % раствор глюкозы со скоростью 100 мл/ч. Необходимости во введении инсулина, как правило, не возникает (назначается при гликемии $>13,8$ ммоль/л)
Большие операции	Во время операции переливается 5–10 % раствор глюкозы со скоростью 50 мл/ч. Гликемия исследуется каждый час. Инсулин необходимо иметь наготове
После операции	Необходимость в инсулинотерапии может возникнуть только после тяжелых операций

10.13. Обучение пациентов

Пациенты с хроническими заболеваниями должны во многом взять на себя ответственность за состояние своего здоровья. Это возможно лишь в том случае, если больные соответствующим образом обучены постоянному контролю за своим заболеванием. Таким образом, для успешного лечения хронических заболеваний у медицинских работников появляется дополнительная роль, заключающаяся в обучении больных сахарным диабетом. В настоящее время обучение больных является обязательной и интегральной частью лечения СД любого типа. В результате обучения больной СД должен узнать ответы на следующие вопросы.

- Зачем контролировать уровень глюкозы в крови?
- Как контролировать уровень глюкозы в крови посредством правильной диеты, физической активности, приема таблеток и/или инсулина?
- Как контролировать свое состояние путем тестирования крови и мочи (самоконтроль) и как реагировать на результаты тестов?
- Каковы признаки низкого и высокого содержания глюкозы в крови и кетоза; как предупреждать развитие этих состояний и как их лечить?
- Что делать, если вы заболели?
- Каковы возможные отдаленные осложнения, включая поражения глаз, нервной системы, почек, артерий, стоп, их профилактика и лечение?
- Как вести себя в различных жизненных ситуациях, таких как физическая нагрузка, путешествия, социальные мероприятия, включая потребление алкоголя?
- Как справиться с возможными проблемами, касающимися трудоустройства, страховки, получения водительских прав?

Целью процесса обучения является не заполнение вакуума знаний, а прогрессивное изменение представлений больного о своем заболевании и его лечении, ведущее и к изменению поведения, и к истинному умению управлять лечением СД в активном союзе с врачом. Особенность лечения СД заключается в том, что пациенту приходится пожизненно самостоятельно

проводить сложное лечение. Для этого он должен быть хорошо осведомлен обо всех аспектах собственного заболевания и уметь изменять лечение в зависимости от конкретной ситуации. Для достижения именно этой, конечной цели программы обучения должны быть составлены с учетом всех правил педагогики и психологии. Эффективность обучения становится удовлетворительной только в том случае, если обучение по систематизированному плану длится в общей сложности не менее 15 ч. Основными вопросами организации обучения являются следующие.

1. Наличие структурированной программы обучения и медицинского персонала, владеющего этой программой. Программы обучения строго дифференцированы в зависимости от вида СД: а) для больных ИЗСД; б) для больных ИНСД на диетотерапии или терапии ТСП; в) для больных ИНСД на инсулинотерапии; г) для детей с ИЗСД и для их родителей; д) для больных СД с артериальной гипертензией; е) для беременных с СД и др.

2. Выбор адекватной формы обучения. Основные формы обучения — групповая (группы не более 7—10 человек, что значительно эффективнее индивидуального обучения при работе со взрослыми больными) и индивидуальная (чаще применяется для детей, а также при впервые выявленном СД у взрослых, при СД у беременных).

3. Выбор рациональной модели организации обучения, отвечающей возможностям лечебного учреждения (стационарная, амбулаторная).

4. Наличие методической литературы. Это в первую очередь:

- а) руководство для больных с изложением основных фрагментов обучающей программы;
- б) пособие по структурированным программам обучения для медицинского персонала;
- в) наглядные пособия для цикла обучения.

5. Подготовка кадров. В состав обучающей группы включаются следующие специалисты:

- а) врачи с опытом работы в области диабетологии для подробного ознакомления пациентов с вопросами этиологии, патогенеза заболевания, принципами лечения, с основами самоконтроля и применения его в домашних условиях, с вопросами индивидуализации и коррекции диеты в различных условиях;
- б) медицинская сестра, обучающая пациентов правильной технике инъекций инсулина, самостоятельному определению уровня гликемии и глюкозурии с помощью тест-полосок и глюкометров, правилам ухода за ногами;
- в) диетолог (врач или медицинская сестра), основная задача которого должна заключаться в ознакомлении пациентов с особенностями диеты при СД, с различными видами продуктов и возможностями их применения в рационе питания;
- г) психолог для решения индивидуальных вопросов, неминуемо возникающих у самих больных и у членов их семей, особенно в случае впервые выявленного заболевания.

Многочисленные исследования показали, что внедрение структурированных программ обучения пациентов с СД имеет высокую клиническую, медико-социальную и экономическую эффективность. По представлениям современной диабетологии, обучение играет роль базиса для лечения и связующего звена для отдельных его аспектов.

**11.1. Анатомия и физиология паращитовидных желез.
Фосфорно-кальциевый обмен**

Анатомия и физиология. Паращитовидные (околощитовидные) железы располагаются на задней поверхности щитовидной железы вне ее капсулы около верхнего и нижнего полюсов, имеют округлую форму, диаметр до 5 мм, массу до 0,5 г. Обычно у человека 2 пары паращитовидных желез (верхние и нижние). Число и локализация паращитовидных желез могут существенно варьировать, доходя иногда до 12 пар. Дополнительные паращитовидные железы встречаются в ткани щитовидной и вилочковой желез, в переднем и заднем средостении, в перикарде, позади пищевода, в области бифуркации общей сонной артерии. Кровоснабжение паращитовидных желез осуществляется в основном ветвями щитовидной артерии, из-за чего и возможны повреждения этих желез при операциях на щитовидной железе (рис. 11.1).

Паренхима желез состоит из паратироцитов, среди которых выделяют главные, окрашивающиеся основными красителями, и оксифильные клетки. Главные паратироциты — гормонально-активные клетки, которые подразделяются на светлые клетки, преобладающие у детей, плохо прокрашивающиеся большинством красителей (слабо базофильны) и темные клетки, преобладающие у взрослых (окрашиваются основными красителями: кислым и железным гематоксилином). Оксифильные паратироциты («покоящиеся» клетки) появляются в возрасте 10 лет, они гормонально-неактивны.

Основным гормоном паращитовидных желез является паратгормон — полипептид с одной аминокислотной цепью, состоящей из 84 аминокислотных остатков, с молекулярной массой около 9500. Паратгормон принимает участие в поддержании гомеостаза кальция, при снижении уровня которого секреция гормона стимулируется, а при повышении — тормозится. Аналогичное действие на секрецию паратгормона оказывает магний, но в достаточно высоких фармакологических концентрациях. При снижении уровня общего кальция в крови до 1,8—2 ммоль/л скорость секреции паратгормона увеличивается в 5 раз. Секреция паратгормона возрастает под влиянием агонистов β -адренергических и H_2 -гистаминных рецепторов.

При повышенной потребности в кальции усиливается функция паращитовидных желез. Зарегистрирована также пульсирующая секреция гормона, наиболее интенсивная в ночные часы.

Фосфорно-кальциевый обмен. Повышение концентрации ионизированного кальция под действием паратгормона обусловлено в основном двумя эффектами. Во-первых, воздействуя непосредственно на остеокласты, паратгормон способствует высвобождению солей кальция из костной ткани, при этом в плазме возрастает уровень как кальция, так и фосфора. Под влиянием паратгормона увеличиваются число и активность остеокластов в результате непосредственного воздействия его на рецепторы остеобластов, продуцирующих местные тканевые факторы, активирующие клет-

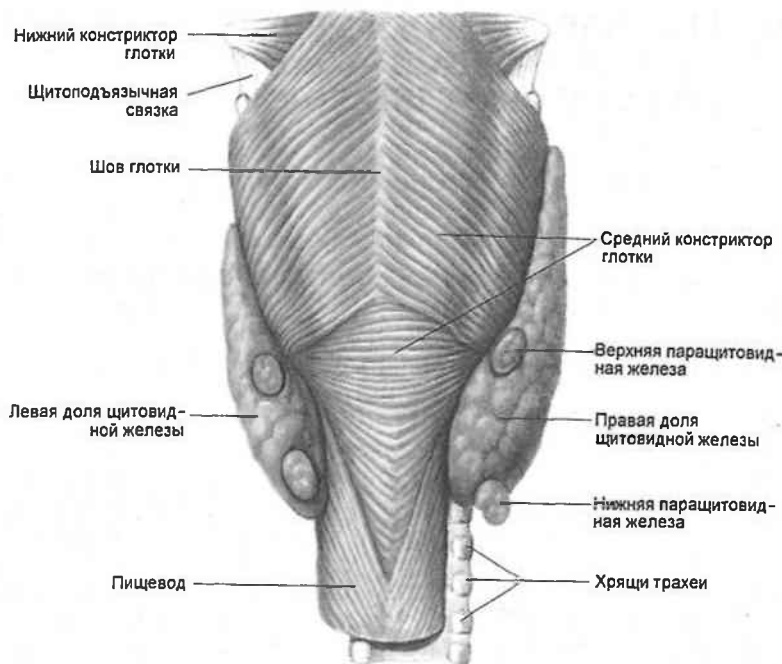


Рис. 11.1. Паращитовидные железы. Вид сзади.

ки — предшественники остеокластов. Эффекты кратковременного и длительного воздействия паратгормона на кость различны: короткое прерывистое действие ведет к костеобразованию, длительное непрерывное — к деструкции. При избытке паратгормона возникает отрицательный костный баланс (уменьшение плотности костной ткани), что сопровождается избыточным выделением оксипролина.

Во-вторых, воздействуя на почечные канальцы, паратгормон понижает реабсорбцию фосфатов, вызывая фосфатурию. Кроме того, косвенно влияние паратгормона на фосфорно-кальциевый обмен связано с его активирующим влиянием на 1α -гидроксилазу почечных канальцев, в результате чего 25-оксиколекальциферол превращается в активный 1,25-диоксиколекальциферол [$1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$, кальцитриол].

$1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ действует на резервуары кальция как синергист паратгормона. Его действие в первую очередь направлено на повышение всасывания кальция в кишечнике и усиление реабсорбции в почечных клубочках. Дефицит $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ и нарушения его метаболизма или рецепции являются важными звеньями в патогенезе большинства форм остеопороза.

В регуляции обмена кальция важную роль играет также кальцитонин — гормон, вырабатываемый в основном С-клетками щитовидной железы. Кальцитонин является пептидом, состоящим из 32 аминокислот. Подавляя активность остеокластов, кальцитонин тормозит резорбцию костного матрикса и тем самым вызывает высвобождение кальция и фосфатов. Уровни секреции кальцитонина и паратгормона связаны обратной зависимостью. Основным стимулятором секреции кальцитонина является повышение концентрации ионизированного кальция в крови, ингибитором — снижение уровня кальция. Интересно, что удаление щитовидной железы (с пара-

фолликулярными клетками) у человека и животных не приводит к гиперкальциемии, а введение кальцитонина здоровым лицам не приводит к достоверному снижению уровня кальция в крови. Для кальцитонина существует выраженная межвидовая вариабельность; самый активный из природных кальцитонинов был обнаружен у лосося.

В норме человек потребляет около 25 ммоль (1 г) кальция в сутки. От 25 до 50 % кальция всасывается при участии 1,25-дигидроксиголькальциферола. Физиологические колебания уровня кальция и фосфора поддерживаются в довольно узких границах: нижний нормативный уровень кальция равен 2, а верхний — 2,8 ммоль/л. В плазме крови кальций содержится в двух основных формах. Фракция кальция, связанная с альбумином, составляет несколько меньше половины общего количества кальция, определяемого рутинными методами. Биологически активной является фракция свободного (ионизированного) кальция. По мере повышения рН высвобождение свободного ионизированного кальция из его солей уменьшается. Повышение рН плазмы также способствует связыванию кальция с белками, поэтому при аikalозе отношение свободного ионизированного кальция к общему содержанию кальция понижается и, несмотря на то что общий уровень кальция остается в пределах нормы, может развиться тетания. При длительном ацидозе повышается растворимость солей костной ткани, что приводит к увеличению потери кальция с мочой.

Гипокальциемия немедленно стимулирует синтез паратгормона, который усиливает резорбцию кальция из костной ткани в кровь, экскрецию фосфора с мочой, что позволяет поддерживать нормальное соотношение кальция и фосфора. Снижению уровня кальция в крови способствуют глюкокортикоиды, гормон роста, глюкагон, андрогены и эстрогены, поэтому так разнообразен перечень заболеваний, которые сопровождаются нарушениями обмена кальция.

Основная масса (99 %) имеющегося в организме кальция находится в костях. Костная ткань представляет собой постоянно обновляющуюся динамическую систему, где в течение всей жизни происходят процессы ремоделирования: разрушение старой кости — костная резорбция и образование новой кости — костеобразование или костное формирование. В каждый момент времени костное ремоделирование происходит в каждой отдельной единице костной структуры.

Костная ткань состоит из клеточных элементов, межклеточного вещества — костного матрикса и минеральных компонентов. Костный матрикс образован коллагеновыми фибриллами, ориентированными в одном направлении. Кристаллы гидроксиапатита находятся на коллагеновых волокнах и в окружающем пространстве. В состав костной ткани входят следующие клетки: остеобласты — крупные клетки с базофильной цитоплазмой, обладающие способностью к белковому синтезу (костеобразующие клетки); остеокласты — гигантские многоядерные клетки, рассасывающие костную ткань за счет лизосомных ферментов; остециты — метаболически неактивные костные клетки находятся в глубоко вмонтированных в кость малых остеоцитарных лакунах, они происходят из части остеобластов, замурованных в собственный костный матрикс.

Процесс ремоделирования кости делится на 5 фаз. В здоровом взрослом организме в *фазе покоя* находится до 80 % трабекулярной и 95 % кортикальной костной ткани. *Фаза активации*, возникающая в каждом участке кости с интервалом 2—3 года, включает в себя пролиферацию и активацию предшественников остеокластов в гемопоэтической ткани, поступление и прикрепление мультиядерных остеокластов к поверхности резорбируемого

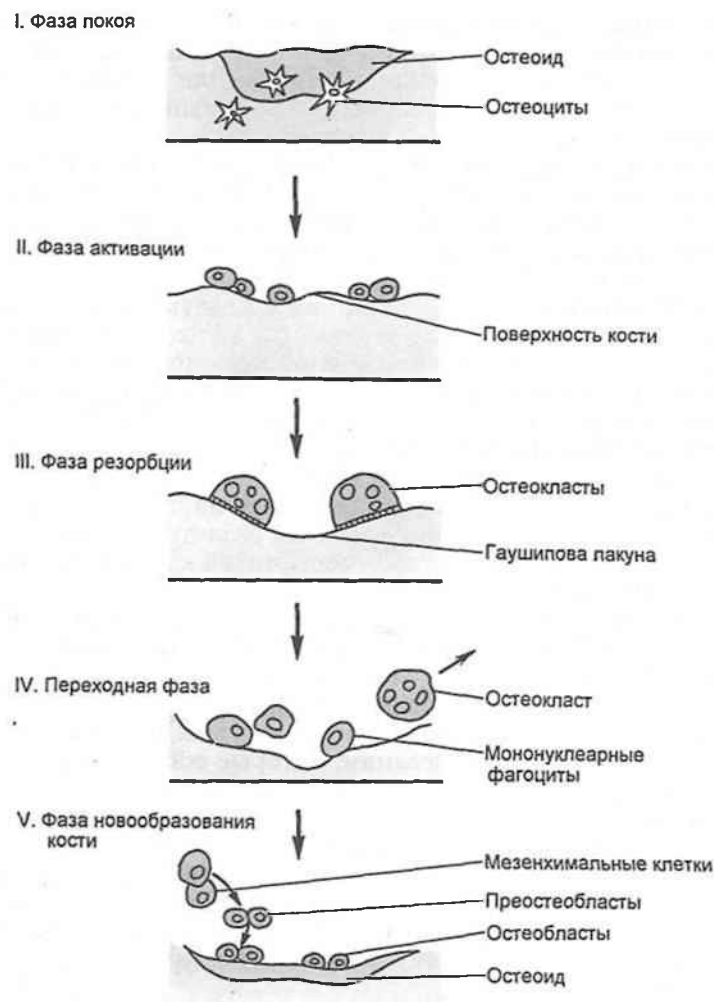


Рис. 11.2. Цикл костного ремоделирования в нормальной кости [Allolio B., 1996].

участка. Далее следует *фаза резорбции*, которая продолжается около 1—3 нед. Этот процесс заключается в расплавлении неорганического костного матрикса кости с последующей деградацией органического, что обеспечивается поступлением в участки резорбции ионов водорода и лизосомных ферментов остеокластов. *Переходная фаза* длится 1—2 нед, при этом в резорбированной полости появляются остеобласты. *Новообразование кости* (образование остеоида) начинается с откладывания остеобластами костного матрикса со скоростью 2—3 мкм в день, который через 5—10 дней минерализуется. Процесс костеобразования длится около 3 мес, а полный цикл обновления кости в каждом участке занимает 4—8 мес. Общее обновление кости составляет приблизительно 4—10 % ежегодно (рис. 11.2).

В среднем пик костной массы формируется к 20 годам, затем наступает период относительного равновесия (плато), а с 35—40 лет начинается возрастная физиологическая потеря массы кости со скоростью 0,3—0,5 % в

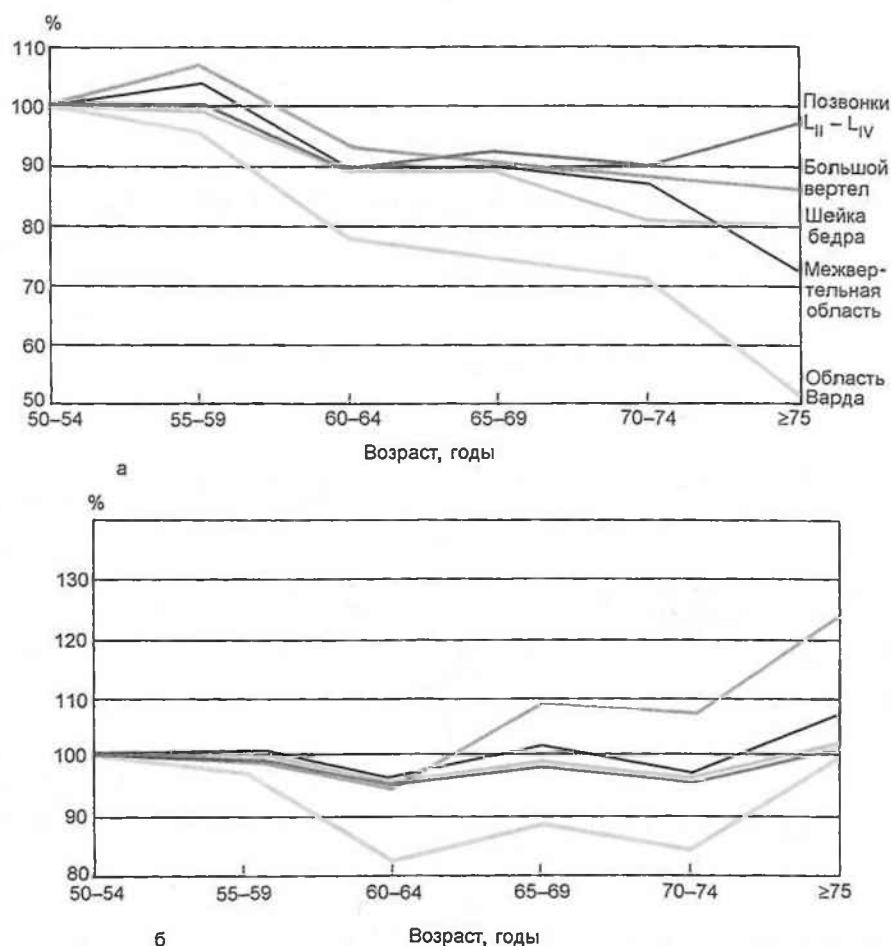


Рис. 11.3. Изменения минеральной плотности костной ткани с возрастом у женщин (а) и у мужчин (б) [Боневольская Л.И., 1998].

год. После наступления менопаузы у женщин костные потери ускоряются до 2—5 % в год, продолжаясь в таком темпе до 60—70 лет. Женщины в течение всей жизни в среднем теряют до 35 % кортикальной и около 50 % трабекулярной костной массы. У мужчин костные потери составляют 15—20 % кортикальной кости и 20—30 % трабекулярной (рис. 11.3).

11.2. Биосинтез и секреция гормонов, регулирующих фосфорно-кальцевый обмен

Паратгормон образуется в околощитовидных железах из предшественника — препаратгормона, состоящего из 115 аминокислотных остатков. В дальнейшем путем отщепления 25 аминокислотных остатков образуется паратгормон, который в свою очередь отличается от паратгормона наличием N-концевого гексапептида. Биологическая активность человечес-

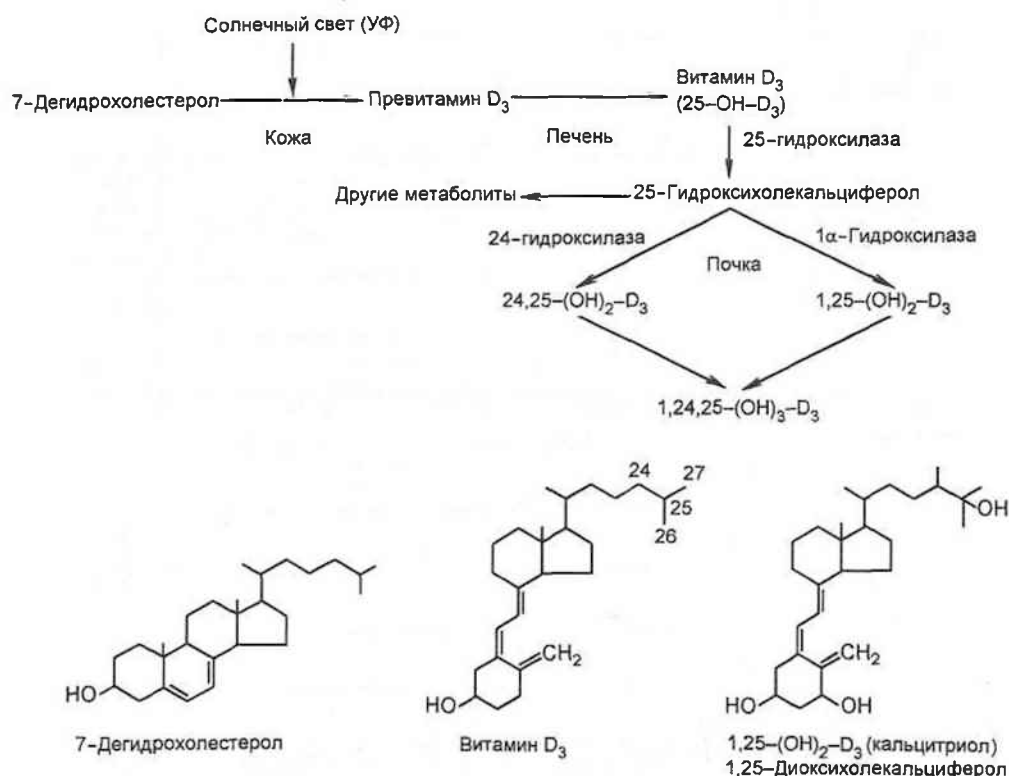


Рис. 11.4. Образование и гидроксилирование витамина D₃ [Ganong W.F., 1987].

кого паратгормона связана с фрагментами 1—29, 1—34 и 53—84 его аминокислотной цепи. В крови гормон циркулирует в трех основных формах: интактный паратгормон с молекулярной массой 9500, биологически активный карбоксильный фрагмент с молекулярной массой 7000—7500, биологически активный фрагмент с молекулярной массой 4000. Образование фрагментов происходит в печени и почках.

Действие паратгормона основано на его влиянии на аденилатциклазу клеток-мишеней при специфическом взаимодействии с мембранными рецепторами и повышении внутриклеточного уровня цАМФ, что приводит к сдвигам в транслокации ионов кальция и фосфора. Поскольку паратгормон активирует аденилатциклазу, то повышенная по сравнению с нормативными показателями экскреция цАМФ после введения паратгормона служит маркером чувствительности к паратгормону.

Холекальциферол (витамин D₃) образуется в коже (мальпигиев слой эпидермиса) из 7-дегидрохолестерола под действием ультрафиолетовых лучей (рис. 11.4). У здоровых взрослых людей значительно больше витамина D поступает из кожи, чем из продуктов питания (жиры, печень рыб, желток яиц). Далее холекальциферол связывается с D-связывающим белком и поступает в печень. В печени холекальциферол под действием 25-гидроксилазы превращается в 25-оксиколекальциферол (25-ОН-D₃) — основную форму, в которой этот витамин циркулирует в кровотоке в связи

с тем же D-связывающим белком. В митохондриях проксимальных извитых почечных канальцев под действием 1α -гидроксилазы 25-оксихолекальциферол гидроксилируется в C_1 -положении, превращаясь в биологически активный 1,25-диоксихолекальциферол [$1,25-(OH)_2-D_3$]. Повышение уровня кальцитриола в плазме тормозит активность 1α -гидроксилазы и повышает активность 24-гидроксилазы, что приводит к преимущественному образованию из 25-OH- D_3 не 1,25-(OH) $_2$ - D_3 , а побочного продукта 24,25-(OH) $_2$ - D_3 , который не обладает биологической активностью. Мощными стимуляторами 1α -гидроксилазы являются эстрогены, андрогены и прогестерон.

Действие $1,25-(OH)_2-D_3$ на клеточном уровне аналогично таковому для других стероидных гормонов. Рецептор кальцитриола, который был выделен из эпителия кишечника, имеет молекулярную массу 90 000—100 000. Воздействуя на ядерный рецептор энтероцитов, кальцитриол стимулирует синтез кальцийсвязывающего белка, который в свою очередь обеспечивает активный транспорт иона кальция из просвета кишечника во внеклеточную жидкость.

Как неоднократно указывалось, ключевым регулятором функциональной активности эндокринных желез и тканей, обеспечивающих поддержание фосфорно-кальциевого обмена, является сам ион кальция. Ген, регулирующий образование рецептора к кальцию, локализован на хромосоме 3 в регионе 3q13.3—q21; кроме того, в регуляции фосфорно-кальциевого обмена участвуют гены хромосомы 19 (19p и 19q13). Обнаружение кальцийчувствительных рецепторов на поверхности клеток паращитовидных желез и почек позволило лучше понять воздействие на них кальция. Рецептор относится к семейству G-протеинсодержащих, активирует протеинлипазу и ингибирует аденилатциклазу. В паращитовидной железе он является ключевым медиатором ингибирования секреции паратгормона при повышении концентрации кальция, а также влияет на экспрессию гена паратгормона и пролиферацию гормонально-активной ткани. В почках рецептор ингибирует канальцевую реабсорбцию кальция и магния и, возможно, отвечает за нарушение концентрационной способности почек при гиперкальциемии. Нарушения в структуре генов, кодирующих образование коллагена или рецептора витамина D, объясняют семейную предрасположенность к остеопорозу.

11.3. Методы обследования больных с заболеваниями паращитовидных желез и нарушениями фосфорно-кальциевого обмена и остеопенией

Физические методы. Физикальное обследование больных с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена требует особой тщательности. При общем осмотре необходимо обращать внимание на изменение роста и массы тела, состояние и цвет кожных покровов, деформацию скелета, изменение походки. Можно отметить типичные для псевдогипопаратиреоза низкий рост, круглое лицо или же характерные для хондродистрофии пропорции скелета, обратить внимание на типичную для остеомалации или гиперпаратиреоза «утиную походку», но при умеренной выраженности нарушений единственным симптомом, выявляемым при осмотре, может оказаться укорочение пястных костей или фаланг пальцев, типичное для стертых форм псевдогиперпаратиреоза. Множественные переломы должны наводить на мысль о костной форме гиперпаратиреоза (болезни Реклингхаузена). Поколачивание по кости в области кист дает специфический «арбузный» звук.

При осмотре шеи пальпируются область щитовидной железы, шейные лимфатические узлы. В редких случаях паратиреома (опухоль паращитовидной железы) может оказаться доступной пальпации. Кожные покровы больных с гиперпаратиреозом нередко имеют «землистый» цвет, при псевдогипопаратиреозе выявляют кальцинаты в подкожной клетчатке.

Во время тетанического приступа рука больного принимает своеобразную форму («рука акушера»). Тоническая судорога кисти может быть вызвана сдавлением плеча (в области нервно-сосудистого пучка) на 3 мин манжеткой при измерении артериального давления (симптом Труссо). При скрытой тетании и гипомagneмии выявляются судорожные подергивания угла рта, крыльев носа и угла глаза при постукивании у места выхода лицевого нерва (симптом Хвостека), поколачивание у наружного края глазницы вызывает сокращение круговой мышцы глаза (симптом Вайса).

Лабораторные методы. Определение общего и ионизированного кальция в крови, а также фосфора в крови и экскреции кальция и фосфора с мочой натошак по отношению к экскреции креатинина являются базисными исследованиями для оценки фосфорно-кальциевого обмена. О гиперкальциурии свидетельствует увеличение суточной экскреции кальция (более 250 мг у женщин и 300 мг у мужчин при суточном потреблении около 1000 мг кальция). Информативно также определение содержания кальция и фосфора в утренней порции мочи, поскольку в этом случае на исследование не влияет экзогенное поступление кальция с пищей.

Уровень общего кальция менее 2,1 ммоль/л (норма 2,1–2,6 ммоль/л) обнаруживается почти у 50 % больных в палатах интенсивной терапии, при этом уровень ионизированного кальция снижен менее чем у 10 % из них. Под псевдогипокальциемией понимают снижение содержания общего кальция в плазме при гипопроотеинемии. Как указывалось, при ацидозе фракция ионизированного кальция увеличивается, а при алкалозе — уменьшается. Для расчета уровня скорректированного кальция при уровне сывороточного альбумина менее 4 г/дл используют следующую формулу:

$$Ca_{корр} \text{ (мг/дл)} = Ca_{общ} \text{ (мг/дл)} - \text{альбумин (г/дл)} + 4,0$$

$$Ca_{корр} \text{ (ммоль/л)} = Ca_{общ} \text{ (ммоль/л)} - 0,25 \cdot \text{альбумин (г/л)} + 1,0$$

Исследуют уровень костной фракции щелочной фосфатазы, активность которой прямо коррелирует с уровнем паратгормона, 25-ОН-D₃ и 1,25-(ОН)₂-D₃. Весьма информативно исследование других маркеров костеобразования и костной резорбции.

Маркеры костеобразования и костной резорбции	
Маркеры костеобразования	Маркеры костной резорбции
Щелочная фосфатаза общая	Оксипролин (экскреция с мочой)
Щелочная фосфатаза костная	Коллагеновые перекрестные группы
Остеокальцин	Пиридинолин (экскреция с мочой)
Пропептид человеческого коллагена I типа (PICP)	Деоксипиридинолин
	N-концевой телопептид
	Тартратрезистентная кислая фосфатаза

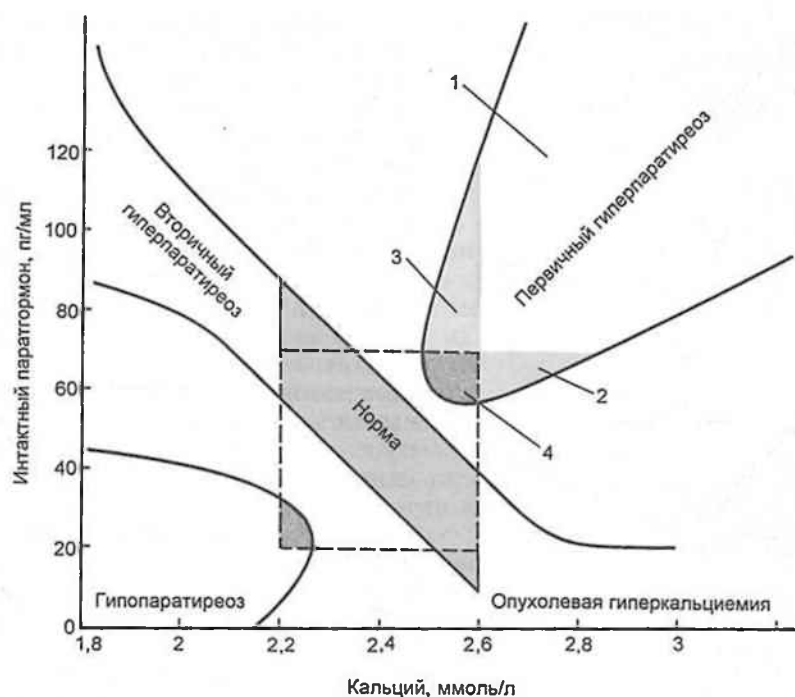


Рис. 11.5. Соотношение содержания кальция и интактного паратгормона при различных заболеваниях [Ehlenz K., 1995].

Цифрами обозначены варианты лабораторных показателей при первичном гиперпаратиреозе: 1 — выраженный первичный гиперпаратиреоз; 2 — гиперкальциемия при еще нормальном уровне паратгормона; 3 — погранично повышенный уровень кальция при очевидно высоком уровне паратгормона; 4 — пограничное повышение обоих показателей.

Прямым и достаточно информативным методом оценки деятельности паращитовидных желез служит определение паратгормона (рис. 11.5). Измерение уровня кальцитонина и активных метаболитов витамина D проводится по строгим показаниям в немногих лабораториях. По показаниям (подозрение на гиперкальциемию вследствие злокачественных неэндокринных новообразований) может быть определен паратгормонсвязанный пептид — белок, выделяемый некоторыми злокачественными опухолями.

Инструментальные методы. С целью уточнения локализации паратиром проводят эхолокационное, МР-томографическое или КТ-исследование паращитовидных желез, а также сканирование с селенметионином или октреотидом или с одновременным введением радиоактивного таллия и технеция (для визуализации атипично расположенных желез).

При **рентгенологическом исследовании** могут быть изучены различные кости скелета в зависимости от предполагаемого диагноза. Так, рентгенограммы трубчатых костей и кистей наиболее часто изучаются при подозрении на гиперпаратиреоз. При этом обнаружение поднадкостничного остеолита и/или характерных кист ранее считалось одним из наиболее достоверных маркеров гиперпаратиреоза. Укорочение пястных костей — важный признак псевдогипопаратиреоза.

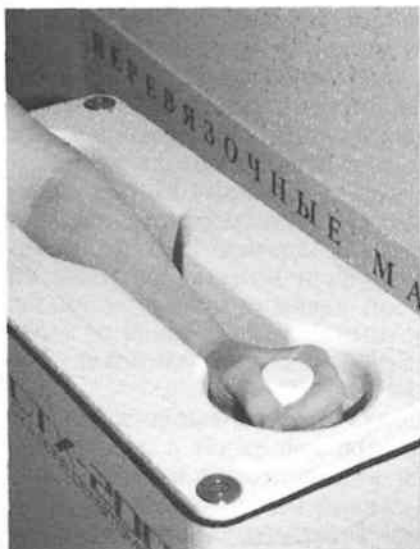


Рис. 11.6. Определение минеральной плотности костной ткани в области головки лучевой кости методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с помощью денситометра.

Наиболее широко распространенным и общепринятым методом установления диагноза остеопении и остеопороза является визуальная оценка рентгенограмм скелета. Стандартная рентгенография позволяет довольно надежно распознавать остеопороз и оценивать его выраженность в диафизах трубчатых костей на основании истончения кортикального слоя и по изменению костного индекса (соотношение между диаметром кости и толщиной ее кортикальной части). Но этот метод позволяет определить лишь выраженные стадии остеопороза и не годится для оценки динамики изменений.

В позвонках (преобладание губчатой кости) остеопороз проявляется изменением трабекулярного рисунка (исчезновение поперечных трабекул, гипертрофия вертикальных, симптом «грубой вертикальной трабекулярной истерченности»), истончением и повышенной контрастностью замыкательных пластинок суставных впадин.

Признаками компрессионного перелома тела позвонка считается снижение высоты тела позвонка, появление клиновидной или двояковогнутой деформации («рыбьи» позвонки). Снижение высоты тела позвонка более чем на 4 мм в течение первого года после установления диагноза может быть критерием нарастания остеопении в динамике. К сожалению, рентгенологически остеопороз может быть диагностирован, когда уже 20—30 % массы кости потеряно.

Для ранней диагностики остеопении используются методы **костной денситометрии**, позволяющие выявить потерю уже 2—5 % массы кости, оценить динамику плотности костной ткани в процессе развития заболевания или лечения. Применяются изотопные методы (моно- и двухфотонная абсорбциометрия), рентгеновские (моно- и двухэнергетическая абсорбциометрия, количественная компьютерная томография) и ультразвуковые методы.

С помощью монофотонной, моноэнергетической и ультразвуковой денситометрии исследуют периферические отделы скелета, что удобно для скрининга или предварительной диагностики. Наиболее универсальной является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA), позволяющая измерять минеральную плотность кости в любом участке скелета, а также определять содержание солей кальция, жира и мышечной массы во всем организме. Для таких денситометров разработаны стандартные (автоматические) программы для поясничных позвонков, проксимальных отделов бедра, костей предплечья (рис. 11.6) и программа «все тело». Наряду с абсолютными показателями плотности кости (г/см^2 , мг/см^3) при денситометрии автоматически вычисляются Z-критерий (минеральная плотность костной ткани относительно средних значений для данного возраста и пола) и T-критерий (сравнение плотности кости с пиковыми значениями в возрасте 30 лет). Выраженность остеопении или остеопороза по рекоменда-

циям ВОЗ оценивается по Т-критерию. Снижение минеральной плотности костной ткани более чем на 1 стандартную девиацию (SD) рассматривается как остеопения, а более чем на 2,5 SD — как остеопороз.

Современные денситометры дают возможность значительно улучшить диагностику остеопороза, особенно в ранних стадиях. Однако необходимо помнить, что они являются узкоспециализированными приборами, позволяющими косвенно судить о насыщенности костной ткани минеральными солями. При сопоставлении результатов костной денситометрии с клинической картиной и рентгенологическими данными следует учитывать, что наличие остеопороза, деформирующего спондилеза со сколиозом, кальцификации мягких тканей и переломов в месте исследования могут искажать показатели плотности кости в сторону их увеличения. Остеоденситометрия сама по себе не дает возможности поставить нозологический диагноз и не заменяет стандартного рентгенологического исследования.

При остеопенических процессах неясного происхождения важную роль в дифференциальной диагностике играет *биопсия костной ткани* из гребня крыла подвздошной кости. Она позволяет различить остеопороз и остеомалацию, а также другие виды патологии костной ткани, гистоморфометрические исследования биоптата уточняют тип обмена в костной ткани.

Одним из самых сложных этапов обследования является топическая диагностика паратиромы, которая проводится при наличии веских подозрений на наличие гиперпаратиреоза. В наиболее простых случаях паратиромы или гиперплазия паращитовидных желез могут быть обнаружены уже при *УЗИ паращитовидных желез*, но чаще требуется сложный поиск с использованием ряда инструментальных методов, тем более что около 10 % аденом находится в нетипичных местах. Неинвазивные методы включают *сканирование* с технецием-99, йодом-131 или 123 в комбинации с таллием-201, а также *компьютерное* или *магнитно-резонансное томографическое исследование*. Все эти методы имеют 75 % чувствительность с частотой ложноположительных результатов около 10–30 %. Инвазивные методы включают *артериографию* и селективный *забор проб крови* для определения уровня паратгормона (чувствительность — 90 %).

11.4. Классификация заболеваний, связанных с нарушением секреции и чувствительности к паратгормону

Классификация заболеваний, обусловленных нарушением секреции паратгормона

1. Первичный гиперпаратиреоз

Патогенетические формы

- Гиперфункционирующая аденома (аденомы)
- Гиперплазия околощитовидных желез
- Множественная эндокринная неоплазия I типа с гиперпаратиреозом (синдром Вермера)
- Множественная эндокринная неоплазия II типа с гиперпаратиреозом (синдром Сиппла)

Клинические формы

- Костная
- Остеопоротическая

- Фиброзно-кистозный остеоит
 - «Педжетоидная»
 - Висцеропатическая
 - С преимущественным поражением почек
 - С преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта
 - С преимущественным поражением нервно-психической сферы
 - Смешанная форма
2. Вторичный гиперпаратиреоз
 - Почечная патология: хроническая почечная недостаточность, тубулопатия (типа Олбрайта—Фанкони), почечный рахит
 - Кишечная патология: синдром мальабсорбции
 - Костная патология: остеомалиция синильная, пуэрперальная, идиопатическая, болезнь Педжета
 - Недостаточность витамина D: заболевания почек, заболевания печени, наследственные ферментопатии (кальций- и фосфопеническая наследуемые формы остеомалиции)
 - Злокачественные заболевания: миеломная болезнь
 3. Третичный гиперпаратиреоз
 4. Псевдогиперпаратиреоз
 5. Гормонально-неактивные кистозные и опухолевые образования околощитовидных желез
 6. Гипопаратиреоз
 - Врожденное недоразвитие или отсутствие околощитовидных желез
 - Идиопатический (аутоиммунный)
 - Послеоперационный
 - Лучевые повреждения
 - Повреждение околощитовидных желез при кровоизлиянии, инфаркте
 - Инфекционные повреждения
 7. Псевдогипопаратиреоз
 - I тип — нечувствительность органов-мишеней к паратгормону, зависящая от аденилатциклазы
 - II тип — нечувствительность органов-мишеней к паратгормону, независимая от аденилатциклазы, возможно, аутоиммунного генеза
 8. Псевдопсевдогипопаратиреоз

11.5. Гиперпаратиреоз

Гиперпаратиреоз — заболевание, обусловленное гиперсекрецией паратгормона. С учетом патогенетического принципа гиперпаратиреоз подразделяется на первичный, вторичный и третичный.

Самостоятельным заболеванием является первичный гиперпаратиреоз, а вторичный и третичный — синдромами, осложняющими течение других заболеваний (почечная недостаточность, мальабсорбция и пр.).

Первичный гиперпаратиреоз — первичное заболевание паращитовидных желез, проявляющееся избыточной продукцией паратгормона с развитием синдрома гиперкальциемии. Вторичный гиперпаратиреоз представляет собой компенсаторную гиперфункцию и гиперплазию паращитовидных желез, развивающуюся при длительной гипокальциемии и гиперфосфате-

мии различного генеза. При третичном гиперпаратиреозе происходит развитие автономной гиперпродукции паратгормона гиперплазированными паращитовидными железами или формирование аденомы паращитовидных желез при длительно существующем вторичном гиперпаратиреозе.

Классификация гиперпаратиреоза

I. Первичный гиперпаратиреоз

- Солитарная аденома (80 %), множественные аденомы (5 %)
- Гиперплазия паращитовидных желез (15%)
- Карцинома паращитовидных желез (<5 %)
- Первичный гиперпаратиреоз в рамках синдромов множественных эндокринных неоплазий 1-го и 2-го типов (МЭН-1 и МЭН-2)

II. Вторичный гиперпаратиреоз

- Почечный вторичный гиперпаратиреоз
- Вторичный гиперпаратиреоз при нормальной почечной функции:
 - синдром мальабсорбции с нарушением всасывания кальция
 - патология печени (редко): цирроз (нарушение превращения холекальциферола в 25-ОН-D₃), холестаз (нарушение резорбции холекальциферола)
- Дефицит витамина D (недостаточная солнечная экспозиция)

III. Третичный гиперпаратиреоз

11.5.1. Первичный гиперпаратиреоз

Первичный гиперпаратиреоз (ПГП) встречается с частотой порядка 25 новых случаев на 100 000 населения в год. С ПГП связано около 35 % случаев синдрома гиперкальциемии. После сахарного диабета и тиреотоксикоза ПГП является третьим по частоте эндокринным заболеванием. Пик заболеваемости приходится на 40—50 лет, при этом ПГП в 2 раза чаще встречается среди женщин (имеется у 3 % женщин в постменопаузальном периоде). Диагностика ПГП проводится с большим опозданием: срок от момента появления первого симптома до установления диагноза составляет все те же 10 лет, что и в начале века, когда Ф.Олбрайт впервые описал это заболевание. Вероятно, это связано с недостаточным вниманием к наличию гиперкальциемии, поскольку само по себе определение уровня кальция в крови относится к числу рутинных. Для практического врача очень важно знать, что зарегистрированная повторно гиперкальциемия является серьезным основанием для поиска ПГП. Гиперкальциемия регистрируется у взрослых в 0,5—1,1 % случаев, чаще у женщин старше 50 лет.

Этиология. Чаще всего причиной гиперпаратиреоза является солитарная аденома паращитовидной железы (паратиреома), значительно реже — аденомы множественные (5 %), еще реже (<5 %) — рак паращитовидной железы. Первичная гиперплазия всех паращитовидных желез встречается примерно у 15 % больных.

Принципиальное клиническое значение имеет тот факт, что первичный гиперпаратиреоз встречается при обоих вариантах синдромов множественных эндокринных неоплазий (см. главу 13). Таким образом, при обнаружении ПГП необходимо скрининговое обследование, направленное на выявление других компонентов МЭН-1 и МЭН-2 (феохромоцито-

ма, медуллярный рак щитовидной железы, островково-клеточные опухоли).

П а т о г е н е з. Гиперпродукция паратгормона приводит к избыточному выведению через почки фосфата. Снижение плазменного уровня последнего стимулирует синтез кальцитриола $[1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3]$, который способствует всасыванию избытка Ca^{2+} в кишечнике. В далеко зашедших стадиях процесса гиперкальциемия усиливается за счет активации избытком паратгормона остеокластов. Избыток паратгормона приводит к ускорению обмена в костной ткани, ускорению костной резорбции и костеобразования, но образование новой кости отстает от ее рассасывания, что приводит к генерализованному остеопорозу и остеодистрофии, вымыванию кальция из костных депо и гиперкальциемии, а также гиперкальциурии, способствующей повреждению эпителия почечных канальцев и образованию камней в почках. Нефрокальциноз в свою очередь ведет к снижению функции почек. В возникновении язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки важную роль играют гиперкальциемия с артериолосклерозом и кальцификацией сосудов. Гиперкальциемия наряду с повышением артериального давления создает предпосылки для формирования гипертрофии левого желудочка, функцию которого также ухудшают типичные для гиперпаратиреоза клапанные, коронарные и миокардиальные кальцинаты.

При патологоанатомическом исследовании в случае тяжелого, далеко зашедшего ПГП кости мягкие; плоские кости могут легко быть разрезаны ножом, выявляется диффузный остеопороз, который часто сочетается с образованием кист. Выявляется отложение кальцинатов в почках, мышцах, миокарде, стенках крупных артерий.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. Клинические проявления гиперпаратиреоза разнообразны. В настоящее время более чем в 50 % случаев диагноз ПГП устанавливают при случайном обнаружении гиперкальциемии. Симптоматика ПГП складывается из почечного, костного, нейромышечного и гастроинтестинального синдромов. В соответствии с этим выделяют костную, висцеропатическую, нервно-психическую и смешанную формы гиперпаратиреоза. Тяжелым осложнением ПГП является гиперкальциемический криз (схема 11.1).

С х е м а 11.1. Клинические проявления гиперпаратиреоза

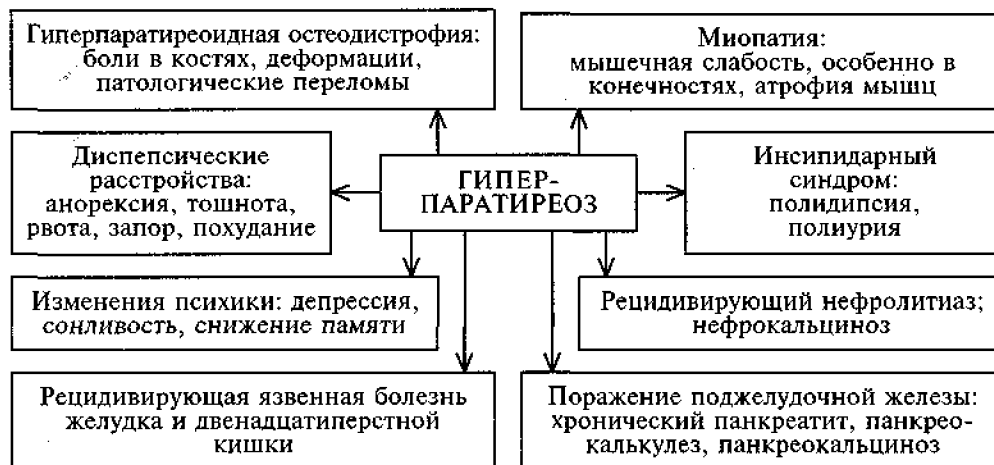




Рис. 11.7. Рентгенограмма костей кисти при первичном гиперпаратиреозе. Признаки субпериостальной костной резорбции концевых фаланг и кисти.

Почечная симптоматика клинически выражена в 40—50 % случаев. Жажда и полиурия со снижением удельного веса мочи относятся к числу наиболее ранних симптомов гиперпаратиреоза и могут ошибочно расцениваться врачами как проявления несахарного диабета. Рефрактерный к АДГ инсипидарный синдром (полиурия, полидипсия, гипоизостенурия) обусловлен нарушениями почечной реабсорбции воды в связи с нечувствительностью почечных канальцев к АДГ из-за массивной гиперкальциемии. Нефролитиаз, часто сопровождающийся пиелонефритом, встречается у 25 % больных с гиперпаратиреозом. Значительно реже встречается, но тяжело протекает нефрокальциноз, приводящий к прогрессирующей почечной недостаточности. Первичный гиперпаратиреоз имеется примерно у 2—5 % всех пациентов с мочекаменной болезнью.

Костные изменения выявляются в 50 % случаев, при этом выделяют остеопоротический вариант, фиброзно-кистозный остеит и «педжетоидный» вариант. Наиболее часто рентгенологически выявляется диффузная остеопения: при исследовании кистей в 40 % случаев, позвоночника — в 20 %. При тяжелом ПГП могут выявляться патогномоничная субпериостальная резорбция и акроостеолит концевых фаланг кистей и стоп (рис. 11.7). В тяжелых случаях развиваются деформация скелета, нарушение походки («утиная»), патологические переломы костей (рис. 11.8). Кисты, гигантоклеточные опухоли и эпюлиды в настоящее время обнаруживаются исключительно



Рис. 11.8. Рентгенограмма трубчатых костей голени с кистами и псевдопереломами при первичном гиперпаратиреозе.



Рис. 11.9. Рентгенограмма костей таза при первичном гиперпаратиреозе. Гигантские многокамерные кисты.

редко (рис. 11.9). Эпулиды представляют собой кистозные образования, часто ошибочно принимаемые за злокачественную опухоль, что и служит причиной необоснованных операций. Нередко развивается поражение суставов в виде хондрокальциноза.

Гастроинтестинальная симптоматика выявляется также у половины больных. Чаще всего это анорексия, тошнота, обстипация, метеоризм, похудание. В 10 % случаев развиваются пептические язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки, в 10 % — панкреатит, реже панкреакалькулез. В 2 раза чаще, чем в популяции, встречается желчнокаменная болезнь.

Клиническая картина начального периода ПГП многообразна и неспецифична, что затрудняет постановку диагноза. Больных беспокоят общая и мышечная слабость, вялость, адинамия, повышенная утомляемость. В зависимости от формы ранние проявления могут быть преимущественно гастроэнтерологическими (острые боли в эпигастрии, снижение аппетита, тошнота, иногда развивается клиническая картина острого живота, возможно развитие панкреатита, панкреокальциноза); урологическими (полиурия, нефролитиаз). Наиболее выраженная симптоматика возникает при поражении костной системы: расшатывание и выпадение зубов вследствие остеопороза челюстей, боли в костях при ходьбе, деформации костей грудной клетки, множественные патологические переломы.

К кардиоваскулярным проявлениям гиперпаратиреоза относят артериальную гипертензию и аритмии. Гипертрофия левого желудочка, выявляемая даже в группе лиц с минимальными проявлениями гиперпаратиреоза, служит одним из факторов повышенной смертности при этом заболевании.

Психоневрологические расстройства могут долгое время быть единственными проявлениями болезни; спектр их колеблется от депрессии до деменции. Разрушения позвоночника и возникающие корешковые расстройства приводят к появлению симптомов натяжения, параличам мышц тазо-

вого пояса, нижних конечностей, парестезиям. Психическое возбуждение типично для гиперпаратиреоидного (гиперкальциемического) криза.

Гиперкальциемический криз в настоящее время встречается редко — менее чем у 5 % больных с ПГП. Криз развивается при уровне кальция в плазме около 4 ммоль/л и провоцируется длительным постельным режимом, назначением тиазидных диуретиков, препаратов кальция и витамина D. Назначение последних базируется на ошибочной врачебной гипотезе о наличии остеопороза без уточнения его специфического генеза.

Клинически гиперкальциемический криз характеризуется присоединением к симптоматике гиперпаратиреоза проявлений поражения центральной нервной системы (сонливость, ступор, кома, психоз) вслед за нарастающей симптоматикой поражения желудочно-кишечного тракта (анорексия, тошнота, рвота, запор, боли в эпигастрии, жажда). Быстро развиваются резкая слабость, обезвоживание, анурия, коматозное состояние, которое трудно дифференцировать от комы другого генеза. Тяжелейшим неврологическим осложнением является миопатия с вовлечением не только проксимальных отделов туловища, но и межреберных мышц и диафрагмы, требующая перевода пациента на искусственную вентиляцию легких. Типична лихорадка до 38—39 °С.

Д и а г н о с т и к а. Диагностика ПГП базируется на данных клинического, лабораторного и инструментального исследований. При лабораторном исследовании гиперкальциемия определяется в 90 % случаев ПГП. В 70 % случаев она сочетается с гипофосфатемией. Кроме того, определяются гиперкальциурия и гиперфосфатурия, повышение уровня щелочной фосфатазы в плазме и экскреции с мочой гидроксипролина и цАМФ. Для ПГП характерна не только усиленная костная резорбция, но и повышенное костеобразование, т.е. высокий уровень костного обмена, чему соответствует высокое содержание остеокальцина, который является маркером остеобластической функции.

Диагноз ПГП подтверждается высоким уровнем интактного паратормона в плазме, который удается выявить в 90 % случаев ПГП.

Рентгенологическим маркером ПГП является обнаружение остеопороза, при этом характерны резкое истончение кортикального слоя костей, появление деформаций, кист, вздутий, выпячиваний. Характерны явления субпериостальной резорбции: поднадкостничного рассасывания кости, особенно заметные в кистях. Рентгенологические изменения можно условно разделить на 3 типа:

- 1) остеопоротический (генерализованный остеопороз);
- 2) классический (*osteodystrophia fibrosa cystica generalisata*), при котором на фоне остеопороза выявляются кисты, деформации, субпериостальная резорбция, фиброзно-кистозный остейт;
- 3) педжетоидный, при котором компактный слой не истончен, а наоборот, неравномерно утолщен, а в костях черепа выявляется «ватный рисунок».

При рентгенологическом и ультразвуковом исследованиях могут быть выявлены нефрокальциноз и нефролитиаз. Классическими ЭКГ-признаками гиперкальциемии являются укорочение интервала Q—T, депрессия S—T, атриовентрикулярная блокада. При эхокардиографии выявляют гипертрофию левого желудочка, кальцинаты в миокарде.

Доказав наличие ПГП, врач сталкивается со сложной проблемой топической диагностики паратиром. При этом достаточно информативным оказывается УЗИ. Инвазивные исследования проводятся лишь при установленном диагнозе ПГП с целью топической диагностики при неинформа-

тивности неинвазивных методов и включают неселективную ангиографию с контрастными веществами и катетеризацию вен с селективным определением паратгормона.

При дифференциальной диагностике исключают состояния, сопровождающиеся гиперкальциемией, а также другие метаболические остеопатии.

Злокачественные опухоли являются наиболее частой (60 %) причиной развития синдрома гиперкальциемии. Как правило, речь идет о раке легкого, молочной железы, миеломной болезни. Гиперкальциемия может иметь остеолитический генез при распространенном костном метастазировании и быть паранеопластической за счет опухолевой продукции пептида, родственного паратгормону, уровень которого повышен в 90 % случаев опухолевой гиперкальциемии. При миеломной болезни он не определяется. В последнем случае обнаруживают увеличение СОЭ, белок Бенс-Джонса в моче, М-градиент при электрофорезе сыворотки, а также отсутствие повышения уровня паратгормона.

Вторичный и третичный гиперпаратиреоз (см. далее), тиреотоксикоз, почечная недостаточность также входят в круг дифференциально-диагностических проблем. Ключевыми в данной ситуации являются анамнез и наличие явных костных признаков ПГП, а также уровень кальция, который при вторичном и третичном гиперпаратиреозе нормальный. Медикаментозная гиперкальциемия развивается при передозировке витаминов D и A, лечения тамоксифеном, тиазидными диуретиками.

Болезнь Педжета (деформирующий остеит) необходимо дифференцировать от «педжетоидной» формы гиперпаратиреоза, что позволяет сделать нормальный уровень кальция, фосфора и паратгормона при болезни Педжета.

Стертые формы ПГП необходимо дифференцировать от доброкачественной семейной гипокальциурической гиперкальциемии, возникающей вследствие мутации в гене, кодирующем образование кальцийчувствительных рецепторов. В последнем случае уровень паратгормона нормальный, нет изменений в структуре костей и соматических признаков гиперпаратиреоза.

В последние годы все чаще регистрируются субклинические (мягкие) формы ПГП, единственным проявлением которого являются такие малоспецифичные симптомы, как депрессия, слабость, расстройства сна и памяти. Субклинический ПГП встречается все чаще, в основном в пожилом возрасте, и является крайне сложным для своевременной диагностики состоянием.

Клинический пример

Больная К., 45 лет, обратилась к стоматологу с жалобами на опухолевидное образование в области верхней челюсти слева. Одновременно пациентка предъявляла жалобы на мышечную слабость, боли в суставах, грудном и поясничном отделе позвоночника. До появления указанного опухолевидного образования лечилась по поводу полиартрита, плексита, невралгии межреберных нервов и плечелопаточного миозита. Стоматологом диагностирована остеобластома альвеолярного отростка верхней челюсти слева в позиции 3—7-х зубов. Пациентка госпитализирована в отделение хирургической стоматологии и успешно прооперирована. Гистологическое исследование подтвердило диагноз остеобластомы. В феврале следующего года в связи с подозрением на рецидив опухоли челюсти на область предшествовавшей операции проведено облучение. В апреле того же года больной удалена опухоль концевой фаланги IV пальца левой кисти. Гистологическое заключение: остеобластома. Вновь проведена лучевая терапия. Одновременно был заподозрен первичный гиперпаратиреоз.

Предпринятое обследование подтвердило диагноз, однако при операции обнаружена и удалена только одна увеличенная паращитовидная железа (гистологическое заключение: гиперплазия). Другие железы не изменены. После операции состояние больной существенно не улучшилось. Сохранились боли в костях конечностей, перенесла несколько патологических переломов ребер, ключицы и позвоночника. Два года спустя после первого обращения к врачу вновь возникла опухоль верхней челюсти, но уже справа, в области 4—6-го зубов. Проведенная трепанобиопсия позволила выявить остеобластому.

Через полгода проведена повторная ревизия мест типичного расположения околощитовидных желез, а также ревизия позадипищеводного пространства и глоточно-подъязычной области. Однако околощитовидные железы не были обнаружены. Состояние больной после операции не улучшилось. Сохранились гиперкальциемия (3,28 ммоль/л) и гипофосфатемия (0,54 ммоль/л).

Через 5 мес была предпринята стернотомия. В переднем средостении обнаружена паратиреома размером $4,5 \times 2,65 \times 1$ см, интимно спаянная с вилочковой железой. После операции состояние больной стало быстро улучшаться. Концентрация кальция в крови снизилась до 2 ммоль/л. Уменьшились, а позднее исчезли боли в костях и суставах, а также мышечная слабость. В течение года после операции отмечался умеренно выраженный тетанический синдром, который удавалось контролировать ежедневным приемом 2—4 г карбоната кальция, приемом витамина D₃ (оксидевита).

Л е ч е н и е. При паратироме показано ее оперативное удаление. Сама по себе операция удаления паратиромы сравнительно недлительна, и 90 % времени операции уходит на поиск опухоли. При явной клинической картине (висцеропатической, костной форме), подтвержденной убедительными лабораторными данными (гиперкальциемия, высокий уровень интактного паратгормона), ряд авторов рекомендуют проведение оперативного вмешательства даже в отсутствие убедительных данных топической диагностики, полагая, что 80 % аденом расположено в типичном месте и их легче и проще найти интраоперационно, чем тратить время на сложный и нередко бесполезный дооперационный поиск.

Операция абсолютно показана для спасения жизни больного при клинически очевидном гиперпаратиреозе и при ПГП у молодых и/или соматически здоровых пациентов. При случайно выявленном, бессимптомном ПГП у пациентов в возрасте старше 50 лет вмешательство проводится при наличии:

- прогрессирования остеопороза (Т-критерий менее $-2,5$ SD);
- при уровне ионизированного кальция более 3 ммоль/л (12 мг/дл), выраженной кальциурии (более 10 ммоль/сут или 400 мг/24 ч) или при наличии эпизодов тяжелой гиперкальциемии;
- при наличии висцеральных осложнений ПГП (фиброзный периостит, нефрокальциноз и т.п.);
- при показателе клиренса креатинина менее 30 % от возрастной нормы.

Если принято решение не проводить оперативное вмешательство, пациенты должны получать достаточное количество жидкости, избегать гиподинамии и дегидратации. Им противопоказаны тиазидовые диуретики и сердечные гликозиды. Необходим контроль за уровнем артериального давления, пациенткам в постменопаузе целесообразно назначать лечение эстрогенами. Каждые 6 мес необходимо исследовать содержание кальция, креатинина плазмы, клиренса креатинина, уровень экскреции кальция. Ежегодно показаны УЗИ органов брюшной полости и костная денситометрия.

При гиперплазии паращитовидных желез показана тотальная паратиреоидэктомия с подсадкой удаленных желез в клетчатку предплечья. После ликвидации гиперпаратиреоза длительно проводят лечение остеопороза.

Лечение гиперкальциемического криза при установленном гиперпаратиреозе проводится одновременно с подготовкой к операции. Первым этапом лечения является регидратация с введением около 2—4 л изотонического раствора хлорида натрия (скорость введения около 1 л/ч), после чего начинают вводить внутривенно бисфосфонаты (памидронат или этидронат) на протяжении 4—24 ч. Рекомендованное ранее использование «петлевых» диуретиков (фуросемид) не должно проводиться на первом этапе лечения, так как при этом усугубляется внеклеточная потеря жидкости. Фуросемид вводят внутривенно после минимум 30-минутной регидратации при тщательном контроле за уровнем электролитов. К числу наиболее безопасных препаратов относится кальцитонин. При кризе его рекомендуется вводить внутримышечно по 4—8 МЕ/кг каждые 6—12 ч. При уровне неорганического фосфора в сыворотке меньше 1 ммоль/л (норма для взрослых 1—1,5 ммоль/л) используют препараты, содержащие соли фосфора. Если гиперкальциемический криз развивается при остеолитических метастазах злокачественных опухолей, назначается цитостатик митрамицин. При гиперкальциемическом кризе, развившемся в результате передозировки препаратов витамина D, назначаются глюкокортикоиды. Если криз развился на фоне почечной недостаточности, показан гемодиализ с бескальциевым буфером.

11.5.2. Вторичный и третичный гиперпаратиреоз

Этиология. Как следует из классификации, основными причинами вторичного гиперпаратиреоза (ВГП) являются почечная недостаточность и болезни системы пищеварения. В соответствии с этим выделяют почечный и интестинальный вторичный гиперпаратиреоз. В связи с широким использованием гемодиализа и увеличением продолжительности жизни больных с ХПН вторичный гиперпаратиреоз стал встречаться значительно чаще.

Патогенез. К моменту перевода пациентов на гемодиализ гистологические изменения той или иной степени в костной ткани имеются у 90 % пациентов. Развитие вторичного гиперпаратиреоза (ВГП) при хронической почечной недостаточности (ХПН) в первую очередь связано с нарушением образования в почках активного витамина D₃ [1,25-(ОН)₂-D₃]. Прогрессирующее увеличение плазменного уровня неорганического фосфора начинается уже при снижении скорости клубочковой фильтрации до 60 мл/мин и менее. Гипокальциемия стимулирует секрецию паратгормона паращитовидными железами. Почечная остеопатия представляет собой комбинацию остеомалации, развивающейся при дефиците 1,25-(ОН)₂-D₃, и повышенной костной резорбции в результате гиперпродукции паратгормона.

В основе патогенеза интестинальной формы ВГП лежит мальабсорбция кальция и витамина D, которая приводит к гиперстимуляции паращитовидных желез. У больных после гастрэктомии остеопатии встречаются примерно в 30 % случаев. Пациенты после операции Бильрот-II и тотальной гастрэктомии имеют больший риск развития остеомалации, чем после операции Бильрот-I. При заболеваниях печени развитие ВГП связано с нарушением превращения холекальциферола в 25-ОН-D₃. Наиболее часто это происходит при первичном билиарном циррозе.

Патогенез третичного гиперпаратиреоза может быть связан с постепенным формированием автономии гиперфункционирующих паращитовидных желез (гиперфункция → гиперплазия → опухоль) с нарушением механизма обратной связи между уровнем кальция и избыточной продукцией паратгормона. Большое значение, кроме того, придается возникновению несоответствия между высоким уровнем паратгормона и снижением потребности в нем. Такая ситуация возникает, например, после того, как при имеющемся ВГП, развившемся на фоне хронической почечной недостаточности, производится трансплантация почки.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. В клинической картине вторичного и третичного гиперпаратиреоза, как правило, доминируют симптомы основного заболевания, чаще всего ХПН. Специфическими симптомами являются боли в костях, слабость в проксимальных отделах мышц, артралгии. Могут возникать спонтанные переломы и деформация скелета. Образование внекостных кальцинатов имеет различные клинические проявления. При кальцификации артерий могут развиваться ишемические изменения. На руках и ногах могут быть выявлены периартикулярные кальцинаты. Кальцификация конъюнктивы и роговицы в сочетании с рецидивирующим конъюнктивитом обозначается как синдром «красного глаза».

Д и а г н о с т и к а. Дифференциальная диагностика и интерпретация данных лабораторных исследований, как правило, затруднений не представляет, поскольку на момент манифестации ВГП уже имеется развернутая картина длительно существующей почечной недостаточности. При ХПН почечную остеодистрофию дифференцируют от диализного амилоидоза (отложение β_2 -микроглобулинового амилоида в костях и суставах), при котором имеется повышение уровня β_2 -микроглобулина в плазме, а также от алюминиевой остеопатии.

При лабораторных исследованиях выявляются гиперфосфатемия, нормальное или несколько сниженное содержание кальция в плазме крови, высокий уровень щелочной фосфатазы, низкий уровень $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$. Наиболее чувствительным маркером ВГП, в частности, начинающейся почечной остеопатии является повышение уровня интактного паратгормона в плазме крови.

Типичными рентгенологическими признаками ВГП являются субпериостальная и субхондральная резорбция костей кисти (акроостеолиз), а также локтевых и тазобедренных суставов.

Л е ч е н и е и п р о ф и л а к т и к а. При хронической почечной недостаточности профилактика остеопатии показана при повышении уровня неорганического фосфора в плазме более 1,5 ммоль/л. При этом назначают кальцийсодержащие препараты, связывающие фосфаты (кальция глюконат, лактат, цитрат), а также фосфатсвязывающие препараты алюминия. Кроме того, назначают препараты $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (рокальтрол) под контролем экскреции кальция с мочой, которая не должна превышать 300 мг в сутки. При третичном гиперпаратиреозе, когда формируется автономная аденома, в ряде случаев показано оперативное лечение.

11.6. Гипопаратиреоз

Гипопаратиреоз — заболевание, связанное с дефицитом паратгормона в результате выпадения или недостаточной функции паращитовидных желез, проявляющееся синдромом гипокальциемии. Гипопаратиреоз различного генеза встречается у 0,2—0,3 % населения.

Классификация гипопаратиреоза

1. Послеоперационный гипопаратиреоз
2. Идиопатический (аутоиммунный) гипопаратиреоз
 - Изолированный
 - В рамках аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа (кандидополиэндокринного синдрома)
3. Гипопаратиреоз как следствие повреждения околощитовидных желез в результате облучения, воздействия инфекционных факторов, при амилоидозе, кровоизлияниях в гормонально-неактивную опухоль железы
4. Аплазия парашитовидных желез и тимуса (синдром Di George)

Э т и о л о г и я. Наиболее частой формой является послеоперационный гипопаратиреоз. При этом он развивается не столько в результате полного удаления желез, сколько за счет нарушения их кровоснабжения в связи с возникновением фиброза клетчатки в зоне оперативного вмешательства. У квалифицированных хирургов, оперирующих на щитовидной железе, число случаев развития послеоперационного гипопаратиреоза не должно превышать 2 %, а при повторных операциях — 5—10 %.

Спорадические формы идиопатического гипопаратиреоза встречаются, как правило, у молодых людей. Следует помнить, что идиопатическим гипопаратиреозом, как правило, манифестирует аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа (кандидополиэндокринный синдром). Последний представлен триадой Уайтекера: гипопаратиреоз, слизисто-кожный кандидоз, первичный гипокортицизм (см. главу 12). Первые два компонента триады, как правило, манифестируют у детей до 10—12 лет. Позднее присоединяется гипокортицизм, а также ряд других аутоиммунных эндокринных (сахарный диабет I типа, первичный гипогонадизм) и неэндокринных заболеваний (аутоиммунный гепатит, мальабсорбция).

Редким заболеванием, в рамках которого встречается гипопаратиреоз, является синдром Ди Джорджи (Di George). При этом синдроме агенезия парашитовидных желез сочетается с аплазией тимуса и врожденными пороками сердца. Редкой причиной гипопаратиреоза является разрушение парашитовидных желез опухолевой инфильтрацией в области шеи, а также при гемохроматозе и амилоидозе. У недоношенных детей встречается неонатальный транзиторный гипопаратиреоз, который связывают с недоразвитием парашитовидных желез. Функциональные формы гипопаратиреоза встречаются при длительно существующей гипомагниемии. Последняя развивается при мальабсорбции магния (синдром мальабсорбции, хронический алкоголизм), длительном лечении диуретиками.

П а т о г е н е з. Недостаток паратгормона приводит к повышению уровня фосфора в крови за счет снижения фосфатурического действия паратгормона на почки, а также к гипокальциемии, обусловленной снижением всасывания кальция в кишечнике, уменьшением его мобилизации из костей и недостаточной реабсорбцией в почечных канальцах, что отчасти связано с уменьшением синтеза в почках $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, продукция которого контролируется паратгормоном. Таким образом, отличительной особенностью гипокальциемии при гипопаратиреозе является ее сочетание с гиперфосфатемией. При других заболеваниях, протекающих с гипокальциемией (дефицит или резистентность к витамину D), развивается вторичный гиперпаратиреоз и, таким образом, гипофосфатемия.

Гипокальциемия и гиперфосфатемия приводят к универсальному нарушению проницаемости клеточных мембран и, таким образом, к повышению нервно-мышечной возбудимости и судорожной готовности, вегетативной лабильности, а также отложению солей кальция во внутренних органах и стенках крупных сосудов.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. Основные клинические проявления гипопаратиреоза обусловлены гипокальциемией и гиперфосфатемией, которые приводят к повышению нервно-мышечной возбудимости и общей вегетативной реактивности, повышенной судорожной активности.

Различают латентную и манифестную формы гипопаратиреоза. Латентный гипопаратиреоз протекает без видимых внешних симптомов и клинически проявляется лишь при действии провоцирующих факторов или выявляется при специальном исследовании. С одной стороны, послеоперационный гипопаратиреоз может манифестировать или быть случайно обнаружен спустя 10—15 лет после операции на щитовидной железе. С другой стороны, при остром развитии гипокальциемии, например после экстирпации щитовидной железы, симптоматика развивается уже через несколько дней после операции.

Классическими симптомами гипопаратиреоза являются тетанические судороги скелетной мускулатуры в сочетании с парестезиями и различными вегетативными расстройствами, а также трофические нарушения.

Судорожные сокращения скелетной мускулатуры (гипокальциемическая тетания) при идиопатической форме встречаются в 75 % случаев, а при послеоперационной — в 40 %. Парестезии и фибриллярные подергивания переходят в болезненные тонические судороги, протекающие при сохраненном сознании, симметрично вовлекающие сгибатели конечностей, лицевые мышцы («рука акушера», «конская стопа», «рыбий рот»), реже разгибатели спины (опистотонус). Симптомы Хвостека (сокращение мимической мускулатуры при постукивании в месте выхода (n. facialis) и Труссо (появление «руки акушера» через 2—3 мин после сдавления плеча манжеткой тонометра) являются классическими и часто встречающимися, но не специфичными симптомами гипопаратиреоза (рис. 11.10). Спазмы гладкой мускулатуры проявляются ларинго- и бронхоспазмом, дисфагией, рвотой, поносом, запором. Из вегетативных проявлений для гипопаратиреоза характерны жар, озноб, сердцебиения, боли в области сердца.

Эквивалентами тетанических судорог могут быть эпилептические припадки. В связи с этим пациентам нередко ошибочно устанавливается диагноз эпилепсии.

Клинические симптомы гипопаратиреоза		
Судорожные сокращения различных мышечных групп	Скелетных Желудочно-кишечного тракта Дыхательных	Фибриллярные подергивания, тонические судороги; парестезии Дисфагия, рвота, понос или запор Ларинго- и бронхоспазм
Вегетативные нарушения	Жар, озноб, головокружение, боли в области сердца, сердцебиение	
Трофические нарушения	Катаракта, дефекты эмали зубов, ломкость ногтей, нарушение роста волос, раннее поседение	
Изменения психики	Неврозы, снижение памяти, бессонница, депрессия, психозы, эпилептиформные приступы	



Рис. 11.10. Симптом Труссо при гипопаратиреозе.

Специфические изменения ЭКГ при гипокальциемии отсутствуют; как правило, определяется удлинение интервалов $Q-T$.

У больных с гипопаратиреозом при офтальмологическом осмотре может быть выявлена катаракта, а при магнитно-резонансной томографии головы — кальцификация базальных ганглиев. Сама по себе кальцификация базальных ганглиев (болезнь Фара) является частой (1–2 %) случайной находкой при компьютерной и магнитно-резонансной томографии у пожилых пациентов. Кальцификация базальных ганглиев нередко клинически манифестирует экстрапирамидной симптоматикой с хореоатетозом или паркинсонизмом.

Другими трофическими нарушениями, часто встречающимися при гипопаратиреозе, являются нарушение роста волос и ногтей, дефекты зубной эмали, сухость кожи, остеосклероз.

Д и а г н о с т и к а. Принципиальное диагностическое значение имеет указание в анамнезе на оперативные вмешательства на щитовидной железе.

Лабораторная диагностика базируется на выявлении гипокальциемии и гиперфосфатемии, которые при нормальном уровне креатинина и альбумина делают диагноз гипопаратиреоза весьма вероятным. Кроме того, при гипопаратиреозе выявляются гипомагниемия, гиперкальциурия, снижение экскреции с мочой фосфора и цАМФ, уменьшение плазменного уровня интактного паратгормона. В ответ на введение пациенту паратгормона при гипопаратиреозе экскреция фосфата с мочой десятикратно увеличивается (проба Элсворта—Ховарда).

Гипопаратиреоз дифференцируют от других заболеваний, протекающих с судорожным синдромом, а также от большой группы состояний и заболеваний, сопровождающихся гипокальциемией.

У всех доношенных новорожденных при развитии гипокальциемии необходимо исследовать уровень кальция в плазме крови у матери для исклю-

чения у нее субклинического гиперпаратиреоза. В этом случае гиперкальциемия у матери может приводить к подавлению функции паращитовидных желез у плода.

У пациентов, перенесших операцию на щитовидной железе, необходимо дифференцировать стойкий и преходящий гипопаратиреоз. Причиной преходящего гипопаратиреоза, продолжительность которого, как правило, не превышает 4 нед, вероятно, являются обратимые нарушения кровоснабжения паращитовидных желез, а также высвобождение в кровь избытка кальцитонина. Как при стойком, так и при преходящем послеоперационном гипопаратиреозе развивается гипокальциемия в сочетании с судорожным синдромом уже на первые-вторые сутки после операции. Если после операции гипокальциемия в сочетании с отсутствием адекватного подъема уровня паратгормона сохраняется более 4—12 нед, можно говорить о развитии стойкого послеоперационного гипопаратиреоза. До этого срока пациентам рекомендуется назначать монотерапию препаратами кальция и лишь при подтверждении стойкого гипопаратиреоза добавлять препараты витамина D.

Тяжелая гипокальциемия может развиваться при остром и обширном распаде больших клеточных масс. Типичными клиническими ситуациями, при которых это наблюдается, являются острый панкреонекроз, распад опухоли при успешной цитостатической терапии злокачественных опухолей, тяжелый рабдомиолиз после травм, тяжелых судорожных припадков, интоксикаций. В данном случае, помимо тяжелой гипокальциемии, определяются гипофосфатемия, высокий уровень внутриклеточных ферментов (лактатдегидрогеназа, креатининкиназа и пр.) и мочево́й кислоты, отмечается выраженный ацидоз.

Многие симптомы гипопаратиреоза могут встречаться при так называемой гипервентиляционной тетании. В связи с этим при первичной постановке диагноза идиопатического гипопаратиреоза целесообразно исследовать газовый состав крови.

Клинический пример

Больной В., 30 лет, 2 года назад перенес экстирпацию щитовидной железы по поводу папиллярного рака. После операции получал L-тироксин в дозе 150 мкг в день. В послеоперационном периоде отмечались судороги в руках и ногах, ощущение «ползания мурашек». Был назначен кальция карбонат в дозе 1,5 г в сутки, а в дальнейшем добавлен тахистин (10 капель ежедневно). На протяжении полутора лет сохранялись работоспособность и нормальное самочувствие. После попытки отмены карбоната кальция и тахистина состояние постепенно ухудшалось: участились судороги в конечностях, появились спастические боли в животе и ощущение сдавливания в грудной клетке, купировавшиеся внутривенным введением препаратов кальция. Постепенно присоединились снижение памяти, зрения.

При лабораторном исследовании выявлены гипокальциемия (общий кальций 1,92 ммоль/л, ионизированный кальций 0,78 ммоль/л), гиперфосфатемия (2,06 ммоль/л), гипокальциурия, удлинение интервала Q—T на ЭКГ. Обнаружена начальная катаракта обоих глаз. Уровень тиреотропного гормона 0,01 мМЕ/л.

Таким образом, у больного, подвергшегося радикальной операции по поводу папиллярного рака, правильно проводилось лечение первичного гипотиреоза: доза тиро́ксина была супрессивной, в связи с основным заболеванием, но не проводилось необходимой коррекции возникшего послеоперационного гипопаратиреоза. Был назначен препарат «Альфа-D₃-Тева» в сочетании с карбонатом кальция ежедневно. Через 10 дней нормализовались уровни кальция и фосфора, прекратились судороги.

Лечение. Лечение гипопаратиреоза подразделяется на купирование тетанического гипокальциемического криза и поддерживающую терапию. Для купирования тетанического криза используется внутривенное введение 10–20 мл 10 % раствора глюконата кальция, в 10 мл которого содержится 90 мг элементарного кальция. Глюконат кальция рекомендуется вводить медленно, со скоростью не более 2 мл/мин. При повышении уровня кальция в плазме крови до 2 ммоль/л и более симптоматика, как правило, купируется. С особой осторожностью препараты кальция вводятся пациентам, получающим сердечные гликозиды; в этом случае внутривенное введение не рекомендуется.

Для хронической поддерживающей терапии гипопаратиреоза используются препараты кальция и витамина D. Вначале необходимо предпринять попытку назначения монотерапии препаратами кальция. У многих пациентов таким образом удается достичь удовлетворительной компенсации заболевания, при этом не возникает проблем с возможными осложнениями терапии препаратами витамина D.

Из препаратов солей кальция возможно назначение глюконата, цитрата, лактата, хлорида и карбоната. При определении дозы препарата принципиальное значение имеет содержание элементарного кальция в той или иной соли. Так, 1 г элементарного кальция содержится в 2,5 г карбоната кальция, в 5 г цитрата кальция, 4 г хлорида кальция и 11 г глюконата кальция. Обычная поддерживающая доза составляет 1,0–1,5 г элементарного кальция в сутки. При невозможности компенсации заболевания препаратами кальция дополнительно назначают препараты витамина D: дигидротахистерол (АТ-10, тахистин) 0,5–2 мг в день (12–40 капель); холекальциферол (вигантол, кальцинова) 25 000–75 000 МЕ (40 000 МЕ = 1 мг); 1α -ОН- D_3 (альфа- D_3 -Тева, оксидевит, ванальфа, альфа-кальцидиол) 2–4 мкг в день; $1,25(OH)_2D_3$ (рокальтрол) 1–3 мкг в день.

Контрольными параметрами при лечении гипопаратиреоза являются уровень кальция в плазме крови и уровень его экскреции с мочой.

11.7. Псевдогипопаратиреоз и псевдопсевдогипопаратиреоз

Псевдогипопаратиреоз (врожденная остеодистрофия Олбрайта) — редкий наследственный синдром, характеризующийся тканевой резистентностью к паратгормону, гипокальциемией, увеличением функции паращитовидных желез, низкорослостью и скелетными аномалиями (укорочение пястных и плюсневых костей).

Псевдогипопаратиреоз (ПГПТ) явился первым эндокринным заболеванием, на примере которого была доказана возможность существования феномена нарушения тканевой чувствительности к гормону (эндогенному и экзогенно вводимому) при неизменном механизме его секреции и нормальном плазменном уровне.

Патогенетически выделяют ПГПТ 1-го (1a, 1b, 1c) и 2-го типов. Тип наследования псевдогипопаратиреоза остается неясным. У лиц с остеодистрофией Олбрайта имеется делеция концевой части длинного плеча 2-й хромосомы. Соотношение женщин и мужчин составляет 2:1.

При ПГПТ типа 1a обнаружено 50 % снижение активности Gs-субъединицы аденилатциклазно-рецепторных комплексов паратгормона. Этот дефект характерен не только для почечных рецепторов паратгормона, но и для рецепторов других гормонов, что объясняет сочетание ПГПТ 1-го типа

с резистентностью к другим белковым гормонам (нефрогенный несахарный диабет, гипогликемический синдром). Для ПГПТ типа 1a характерны фенотипические признаки, обозначаемые как остеодистрофия Олбрайта: лунообразное лицо, низкорослость, ожирение, укорочение IV и V плюсневых и пястных костей, гетеротопные подкожные кальцинаты и экзостозы. Часто отмечается умственная отсталость.

При ПГПТ типа 1b определяется нормальная активность Gs-субъединицы. Развитие ПГПТ связано с дефектом самого рецептора паратгормона. При ПГПТ типа 1c также определяется нормальная активность Gs-субъединицы, а дефект, наиболее вероятно, локализован на уровне каталитической субъединицы аденилатциклазы.

При ПГПТ 2-го типа комплекс рецептор паратгормона — аденилатциклаза функционирует нормально, но обнаруживается нарушение цАМФ-зависимого клеточного ответа на введение паратгормона. При экзогенном введении паратгормона обнаруживается адекватное повышение экскреции с мочой цАМФ, однако при этом отсутствует увеличение экскреции фосфата.

Псевдопсевдогипопаратиреоз (ППГПТ) является фенокопией псевдогипопаратиреоза без его биохимических маркеров. У больных имеются типичные изменения фенотипа (остеодистрофия Олбрайта), характерные для ПГПТ 1a, несмотря на нормальный уровень кальция в крови и нормальный ответ цАМФ на введение паратгормона (ПГ). Некоторые больные с ПГПТ являются ближайшими родственниками больных с ПГПТ 1a. У многих пациентов, которым первоначально ставили диагноз ППГПТ, в дальнейшем развивалась легкая гипокальциемия, что позволило рассматривать ППГПТ как вариант ПГПТ типа 1a (табл. 11.1).

Т а б л и ц а 11.1. Типы псевдогипопаратиреоза

Синдром	Экскреция цАМФ в ответ на введение ПГ	Экскреция фосфата в ответ на введение ПГ	Резистентность к другим гормонам	Остеодистрофия Олбрайта	Патогенез
ПГПТ 1a	↓	↓	+	+	Дефект Gs-субъединицы
ППГПТ	Норма	Норма	—	+	Дефект Gs-субъединицы(?)
ПГПТ 1b	↓	↓	—	—	Дефект рецептора ПГ
ПГПТ 1c	↓	↓	+	+	Нормальная функция Gs-субъединицы
ПГПТ 2	Норма	↓	—	—	Дефект цАМФ-зависимого ответа на ПГ

Клинический пример

Больной Л., 24 лет, предъявляет жалобы на судороги, преимущественно левой половины тела, лица, заторможенность, утомляемость, скованность в движениях, снижение зрения. Считает себя больным с 14 лет, когда впервые отметил подергивания пальцев левой руки. Был установлен диагноз «судорожный синдром» и назначено лечение глюфералом без существенного эффекта. С 25-летнего возраста отмечает резкое снижение зрения на правый глаз, выявлена катаракта. Объективно: рост 158 см, масса тела — 50 кг. Лицо округлое, непропорциональное телосложение: крупная голова, относительно короткие конечности, укорочение IV пальца на обеих руках. Симптомы Хвостека и Труссо положительные. Ла-

лабораторные исследования: содержание кальция 1,77 ммоль/л (снижено), фосфора 1,12 ммоль/л (норма), паратгормона 21 пмоль/л (норма). На боковой краниограмме равномерное утолщение костей свода черепа, турецкое седло без особенностей. При компьютерной томографии выявлена кальцификация базальных ганглиев. Назначено лечение препаратом «Альфа-D₃-Тева» в дозе 2 мкг в сутки в сочетании с 1,0 г карбоната кальция с хорошим эффектом.

В основе диагностики ПГПТ лежат выявление положительного семейного анамнеза и обнаружение пороков развития, характерных для ПГПТ типа 1a в сочетании с биохимическими признаками гипопаратиреоза (гипокальциемия, гиперфосфатемия). При всех типах ПГПТ, кроме 1a и 1c, характерные фенотипические изменения (остеодистрофия Олбрайта) отсутствуют. В большинстве случаев у пациентов с ПГПТ определяется повышенный уровень интактного паратгормона, что позволяет дифференцировать ПГПТ от гипопаратиреоза. Дифференцировать типы ПГПТ помогает проба с паратгормоном и определением экскреции цАМФ и фосфата.

Лечение всех видов псевдогипопаратиреоза подразумевает назначение препаратов витамина D в сочетании с препаратами кальция.

11.8. Остеопороз

Остеопороз — системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы кости в единице объема и нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящим к увеличению хрупкости костей и высокому риску их переломов. Это определение в настоящее время является общепринятым, хотя с клинических позиций очевидно, что остеопороз в большинстве случаев вторичен по отношению к тому или иному заболеванию и, строго говоря, является синдромом.

Наряду с термином «остеопороз» при оценке заболеваний скелета используется термин «остеопения», имеющий двоякий смысл. Во-первых, он используется для обозначения понятия «снижение минеральной плотности кости» и, во-вторых, при инструментальной оценке плотности кости в диапазоне критерия «Т» от -1 до -2,5.

Согласно данным ВОЗ, остеопороз как причина инвалидизации и смертности больных от переломов костей занимает 4-е место среди неинфекционных заболеваний, уступая лишь болезням сердечно-сосудистой системы, онкологической патологии и сахарному диабету. Это обусловлено широкой распространенностью остеопороза, его многофакторной природой, поздней диагностикой и несвоевременным началом лечения.

Остеопороз — одно из наиболее распространенных метаболических заболеваний скелета, частота которого повышается с возрастом. Каждая третья женщина после наступления менопаузы и более половины всех лиц в возрасте 75—80 лет имеют остеопороз, последствия которого: переломы тел позвонков и трубчатых костей — обуславливают значительный подъем заболеваемости, инвалидности и смертности среди лиц пожилого возраста. Около 20 % больных с переломами шейки бедра умирают в течение 6 мес после перелома, а из оставшихся 50 % становятся инвалидами. Затраты здравоохранения США на лечение остеопоротических переломов составляют 7—10 млрд долларов в год при населении 250 млн человек. В Великобритании стоимость лечения остеопороза и его осложнений — 614 млн фунтов в год при населении 50 млн человек.

Частота переломов бедра является одним из показателей распространенности остеопороза и значительно колеблется в разных странах: наибо-

лее низкая в Южной Африке (6 на 1 000 000), наиболее высокая — в Скандинавских странах (Швеция — 1391 на 100 000 населения старше 50 лет). Распространенность переломов бедра в европейских странах уменьшается с севера на юг и с запада на восток. В России среди населения двух городов (Ярославль и Электросталь) частота переломов бедренной кости составила 61 на 100 000.

Этиология и патогенез. Из приведенной на схеме 11.2 классификации остеопороза явно видно, что большинство форм остеопороза скорее должны рассматриваться как симптоматические при целом ряде заболеваний. В МКБ-10 различаются остеопороз с патологическими переломами костей и без патологических переломов. По морфологическим признакам выделяют трабекулярный, кортикальный и смешанный остеопороз, по метаболической активности — остеопороз с высоким костным обменом, с низким уровнем метаболизма костной ткани и с нормальными показателями костного метаболизма.

Скорость потери костного вещества зависит от многих факторов. При любом патофизиологическом механизме масса костной ткани будет уменьшаться, достигая некоторого порогового значения, после которого наступает стадия переломов.

При остеопорозе с высоким костным обменом высокая резорбция кости не компенсируется нормальным или повышенным костеобразованием, а при остеопорозе с низким костным обменом скорость резорбции кости нормальная или снижена, а темп костеобразования замедлен. И та, и другая формы могут проявляться как различные стадии остеопоротического процесса у одного больного.

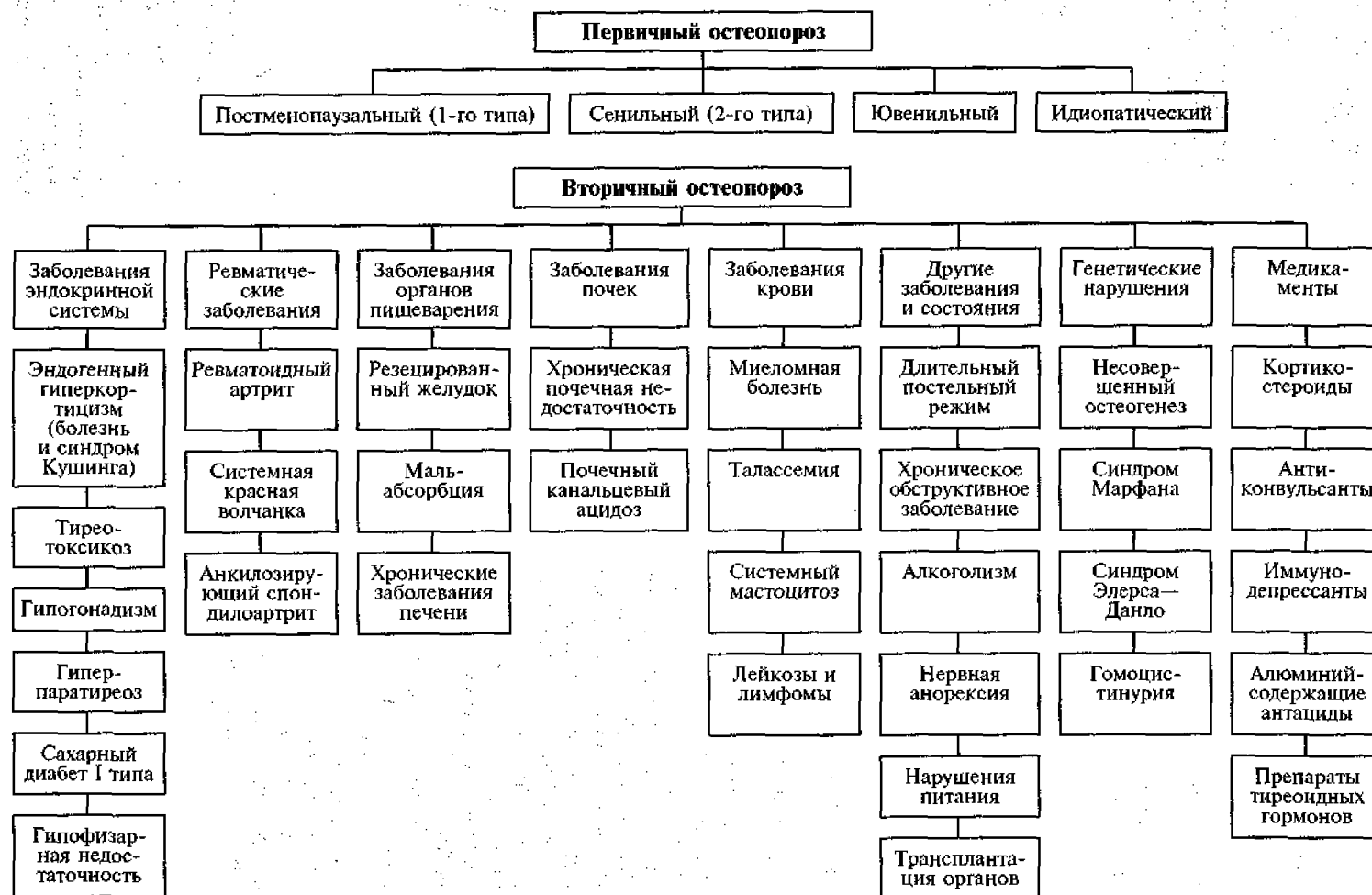
В патогенезе **постменопаузального остеопороза** пусковым фактором является эстрогенная недостаточность, резко ускоряющая потери костной массы. Доказано наличие эстрогенных рецепторов на остеобластах, а дефицит эстрогенов способствует продукции остеобластами фактора, стимулирующего и дифференцировку, и активность остеокластов, что обуславливает повышенную резорбцию кости. Недостаток эстрогенов способствует снижению секреции кальцитонина и повышенной чувствительности кости к резорбтивному действию паратиреоидного гормона, а также вторично обусловленному дефициту витамина D и снижению абсорбции кальция в кишечнике. Вероятность развития постменопаузального остеопороза возрастает при наличии дополнительных факторов риска, приведенных в таблице.

В патогенезе **сенильного остеопороза** наряду с дефицитом половых стероидов и кальцитонина большое значение придают отрицательному кальциевому балансу, обусловленному дефицитом витамина D и сниженной абсорбции кальция в кишечнике, что в итоге приводит к развитию вторичного гиперпаратиреоза и повышенной резорбции костной ткани. Нарушение обмена витамина D объясняют как уменьшением инсоляции вследствие снижения пребывания на улице, так и нарушением образования активных форм из-за дефицита половых гормонов.

Избыточная или недостаточная секреция большинства гормонов в любом возрасте ведет к остеопорозу. Примером резкого преобладания резорбции костной ткани могут служить костная форма первичного гиперпаратиреоза и нарушения метаболизма костной ткани при тяжелом рецидивирующем течении тиреотоксикоза.

Избыток глюкокортикоидов при синдроме Кушинга подавляет костеобразование, при этом снижается всасывание кальция в кишечнике и повышается экскреция его почками, что создает отрицательный кальциевый

Схема 11.2. Классификация остеопороза [Марова Е.И., 1998]



Факторы риска развития остеопороза	
Этническая принадлежность (белая и азиатская расы)	Заболевания эндокринной системы
Семейная агрегация	Курение
Пожилый возраст	Злоупотребление алкоголем
Женский пол	Злоупотребление кофеином
Низкая масса тела	Непереносимость молочных продуктов
Достижение низкого пика костной массы	Длительное употребление лекарственных средств
Отсутствие генерализованного остеоартроза	Глюкокортикоиды
Сидячий образ жизни	Тиреоидные гормоны
Избыточная физическая нагрузка	Антикоагулянты (гепарин)
Низкое потребление кальция	Антиконвульсанты
Избыточное потребление мяса	Препараты лития
Дефицит витамина D	Метотрексат
Ранняя менопауза	Циклоспорин А
Позднее начало менструаций	Препараты тетрациклина
Женский пол	Диуретики (фуросемид)
Периоды аменореи до менопаузы	Препараты фенотиазина
Бесплодие	Антациды, содержащие алюминий
	Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона

баланс, приводит к вторичному гиперпаратиреозу и повышенной костной резорбции. Механизм развития остеопороза при гипогонадизме у женщин в репродуктивном периоде сходен с таковым при постменопаузе. Снижение андрогенной функции у мужчин ведет к снижению костеобразования и развитию остеопороза с низким костным обменом.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. Наиболее характерными переломами при остеопорозе являются переломы проксимальных отделов бедра, тел позвонков и дистальных отделов костей предплечья, хотя могут встречаться переломы любой локализации. Частота переломов костей в старших возрастных группах значительно больше у женщин. Более половины всех переломов костей среди взрослых может быть связано с остеопорозом.

Переломы тел позвонков являются одним из классических признаков остеопороза, а их последствия в виде болей в спине, нарушения функции и деформаций позвоночника определяют степень нетрудоспособности и важность этой проблемы для здравоохранения. Распространенность этих переломов в России составила 11,8 %.

Почти в 50 % случаев остеопороз протекает бессимптомно или малосимптомно и выявляется лишь при наличии переломов костей. Для постменопаузального, стероидного и гипогонадального остеопороза характерны преимущественные потери трабекулярной костной ткани и соответственно переломы тел позвонков, ребер и переломы лучевой кости в типичном месте (остеопороз 1-го типа). Преимущественное поражение кортикальной костной ткани свойственно сенильному остеопорозу, гиперпаратиреозу и тиреотоксикозу (остеопороз 2-го типа), при этом чаще встречаются переломы трубчатых костей и шейки бедра; но нередки (особенно в старших возрастных группах) и переломы тел позвонков.

Типичны жалобы на боли в спине, усиливающиеся после физической нагрузки, длительном пребывании в одном положении (стоя или сидя). Эти боли ослабевают или исчезают после отдыха лежа. Выраженность болевого синдрома может быть неодинаковой не только у разных больных, но и у

одного и того же больного в разные периоды болезни. При осмотре необходимо обращать внимание на изменение осанки пациента, деформацию грудной клетки, снижение роста, образование кожных складок на боковой поверхности грудной клетки, нарушения походки.

Д и а г н о с т и к а. Методы и принципы диагностики остеопении и остеопороза разобраны в главе 11.3 при обсуждении инструментальных и лабораторных методов обследования.

Диагностика остеопороза предполагает решение следующих задач:

- выявление остеопении и переломов костей;
- оценку уровня метаболизма в костной ткани: исследование биохимических и/или морфологических маркеров костной резорбции и костеобразования, а также показателей кальциевого обмена;
- выяснение причин остеопении и дифференциальная диагностика с другими формами метаболических остеопатий.

Первичный остеопороз прежде всего дифференцируют от остеомалации, костной формы первичного гиперпаратиреоза, остеопоротической формы болезни Педжета, миеломной болезни и костных метастазов. Диагноз первичного остеопороза ставится после исключения перечисленных заболеваний.

Клинический пример

Больная Р., 63 лет, жалуется на боли в мелких и крупных суставах, боли в костях таза и пояснице, усиливающиеся при физической нагрузке, ощущение «приливов», учащенное мочеиспускание по ночам, непроизвольное выделение мочи при кашле. До 42 лет считала себя практически здоровым человеком. В 42 года в связи с появившимися ациклическими маточными кровотечениями было предложено проведение гистерэктомии; медицинская документация по объему проведенной операции отсутствует. Спустя несколько месяцев после операции отметила появление «приливов», сухость кожи, учащенное мочеиспускание, прибавку массы тела с преимущественным отложением жира в области живота. С целью снижения массы тела увеличила число выкуриваемых сигарет (до 2 пачек в день), отказалась от молочных блюд, хлеба, сыра. Появление болей в спине расценила как признак остеохондроза и с целью уменьшения «отложения солей» исключала из диеты кальцийсодержащие продукты. В связи с болевым синдромом практически не покидала квартиру. Объективно: рост 162 см (уменьшился на 4 см за последние 2 года); масса тела — 60 кг; ИМТ — 23 кг/м²; соотношение объема талии к объему бедер — 0,9. Выраженная сутулость, отвислый живот, складки в боковых отделах брюшной стенки. При рентгенографии поясничного и грудного отделов позвоночника выявлены компрессионные переломы L₁—L₁₁, выраженный остеопороз. При денситометрии костей предплечья (ультрадистальный отдел) критерий Т составил -3,9. Было начато лечение препаратом кальцитонина «Миа-кальцик-спрей» в дозе 100 мкг ежедневно в сочетании с препаратом «Альфа-D₃-Тева» и карбонатом кальция (1 г в сутки). На этом фоне отмечены уменьшение болей и увеличение двигательной активности. Кроме того, пациентке назначена заместительная терапия препаратами эстрогенов (прогинова).

Л е ч е н и е. Основными задачами лечения остеопороза являются:

- замедление или прекращение потери массы кости (в идеале ее прирост);
- предотвращение новых переломов костей;
- нормализация костного ремоделирования;
- уменьшение болевого синдрома, расширение двигательной активности;
- улучшение качества жизни пациента.

Нормализация костного ремоделирования (подавление повышенной костной резорбции или стимуляция костеобразования) является основой лечения. Лечение основного заболевания при вторичном остеопорозе или отмена препаратов, отрицательно влияющих на метаболизм костной ткани, нередко трудновыполнимы в практической деятельности. Симптоматическая терапия является обязательной составной частью лечения.

Препараты для лечения остеопороза условно делят на 3 группы:

- 1) преимущественно снижающие резорбцию костной ткани: эстрогены, кальцитонины, бисфосфонаты;
- 2) преимущественно усиливающие костеобразование: фториды, анаболические стероиды, андрогены, фрагменты (1—34, 1—38) синтетического паратгормона, гормон роста;
- 3) влияющие на оба процесса костного ремоделирования: активные метаболиты витамина D, оссеин-гидроксипатитный комплекс, иприфлавон (остеохин).

Выбор конкретного препарата определяется как формой остеопороза, так и преобладающей клинической симптоматикой. Кроме того, учитываются показания и противопоказания к тому или иному виду терапии.

При постменопаузальном остеопорозе, а также при остеопорозе другого генеза женщинам в постменопаузе при отсутствии противопоказаний назначается заместительная терапия эстрогенами (прогестина, циклопрогестина, климен, климонорм, ливиал, клиогест и пр.). Лечение кальцитонином (микальцик) показано при постменопаузальном, стероидном, сенильном и идиопатическом остеопорозе, особенно при выраженном болевом синдроме. Длительность терапии кальцитонином в прерывистом режиме может составлять 2—5 лет. Лечение целесообразно сочетать с препаратами кальция и витамином D.

Бисфосфонаты (ксидифон, алендронат) показаны при лечении постменопаузального и сенильного остеопороза у лиц без выраженных нарушений функций желудочно-кишечного тракта. Показанием к применению фторидов (фторид натрия, оссин, кореберон) служит остеопороз с низким уровнем костного обмена. Для предупреждения развития остеомалации (деминерализации) при лечении фторидами добавляют препараты кальция и витамина D. При применении фторидов относительно высока частота побочных эффектов (20—30 %) в виде диспепсических явлений, глосситов и гингивитов, артралгий. Медленное развитие лечебного действия фторидов требует терпения от больного и врача.

Анаболические стероиды в настоящее время не имеют самостоятельного значения при лечении остеопороза, но часто включаются в схемы комплексного лечения.

Активные метаболиты витамина D применяются в дозе 0,5—1,0 мкг в день в течение нескольких лет. В качестве монотерапии они показаны при сенильном, стероидном и постменопаузальном остеопорозе; являются препаратами выбора при остеомалации (1—3 мкг/сут), почечной остеодистрофии, реабилитации после удаления паратиром. Активные метаболиты используются и в комбинированной терапии совместно с эстрогенами, кальцитонином, бисфосфонатами, иприфлавоном, фторидами. Побочные эффекты встречаются в 2—3 % случаев и проявляются в виде диспепсических расстройств, слабости, сонливости, сухости во рту. Для предотвращения гиперкальциемии лечение желательно проводить в индивидуально подобранных дозах с контролем уровня кальция и креатинина в крови 1 раз в 2 мес.

Иприфлавон (остеохин) — производное флавоноидов, синтезирующихся в папоротниках и цветущих растениях, усиливает костеобразование, снижает частоту новых переломов костей и оказывает умеренный анальгетический эффект в течение 12 мес применения.

Соли кальция самостоятельного значения в лечении остеопороза не имеют, но обязательно должны применяться в комплексе с другими средствами как основа патогенетической терапии, а также для первичной профилактики остеопороза.

Симптоматическая терапия подразумевает аналгезию, назначение корсетов, лечебную физкультуру. Боль в спине снижает двигательную активность пациента и качество его жизни. Для уменьшения боли наряду с патогенетическими средствами используются анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства, а также миорелаксанты. Ортезы (корсеты) абсолютно показаны при наличии компрессионных переломов тел позвонков и при тяжелом остеопорозе. Наиболее часто рекомендуют полужесткие корсеты и полукорсеты. Возможность атрофии мышц при ношении корсетов невелика и не подтверждается в работах последних лет. При выраженном болевом синдроме рекомендуется только дыхательная гимнастика, при уменьшении боли — изометрические упражнения. В дальнейшем назначаются упражнения для мышц живота, спины, нижних и верхних конечностей. Затем присоединяют упражнения, проводимые в положении стоя, дозированную ходьбу, плавание. Массаж назначают не ранее 4—6 мес после начала медикаментозной терапии.

Профилактика. Первичная профилактика остеопороза подразумевает контроль за достаточным потреблением кальция в детском возрасте, в периоды беременности и лактации, достаточное пребывание на солнце пожилых людей, активный образ жизни и занятия физкультурой с умеренной физической нагрузкой, отказ от злоупотребления алкоголем и курением, от увлечения различными несбалансированными диетами и голоданием. Показаниями к вторичной профилактике, которая строится на принципах, описанных для лечения остеопороза, следует считать наличие таких достоверных факторов риска, как ранняя и искусственная менопауза, гипогонадизм, кортикостероидная терапия, лечение противосудорожными препаратами и длительное лечение тиреоидными гормонами в больших дозах, а также наличие различных заболеваний, указанных в классификации остеопороза.

Синдромы полиглангулярной недостаточности характеризуются сочетанием первичного поражения сразу нескольких желез внутренней секреции. Сочетание нескольких эндокринных заболеваний встречается достаточно часто. Такие состояния описаны в большинстве глав учебника. Так, при акромегалии часто развиваются новообразования щитовидной железы, при болезни Иценко—Кушинга — аутоиммунный тиреоидит и первичный гипотиреоз. Заболевания сразу нескольких эндокринных желез встречаются при многих наследственных синдромах. Среди хромосомных болезней следует указать синдромы Шерешевского—Тернера (гипогонадизм, часто сахарный диабет и аутоиммунный тиреоидит), Клайнфелтера (гипогонадизм, часто сахарный диабет), Дауна (гипогонадизм, часто сахарный диабет и аутоиммунный тиреоидит). Сочетание инсулинзависимого сахарного и несахарного диабета с нейросенсорной глухотой и атрофией зрительных нервов известно как DIDMOAD-синдром (от англ. diabetes mellitus — сахарный диабет, diabetes insipidus — несахарный диабет, optic atrophy — атрофия зрительных нервов, deafness — глухота). При синдромах Прадера—Вилли и Лоренса—Муна—Барде—Бидля имеется сочетание ожирения и гипогонадизма. ROEMS-синдром (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, skin changes) представляет собой сочетание первичного гипогонадизма, инсулинзависимого сахарного диабета и первичного гипогонадизма с полиневропатией, гепатоспленомегалией, гиперпигментацией кожи и гирсутизмом.

Выделение указанных синдромов имеет принципиальное клиническое значение. Выявление у пациента изолированного эндокринного заболевания, которое может развиваться в рамках полиглангулярных синдромов, требует активного целенаправленного поиска других возможных компонентов предполагаемого синдрома. Такой подход позволяет осуществлять раннюю диагностику отдельных эндокринопатий, нередко в субклинической, латентной стадии.

Наиболее частым вариантом синдромов полиглангулярной недостаточности являются аутоиммунные полиглангулярные синдромы.

Аутоиммунные полиглангулярные синдромы (АПС) представляют собой первичное аутоиммунное поражение двух и более периферических эндокринных желез, приводящее, как правило, к их недостаточности, часто сочетающееся с различными органоспецифическими неэндокринными заболеваниями аутоиммунного генеза.

В настоящее время на основании клинических и иммуногенетических особенностей выделяют аутоиммунный полиглангулярный синдром 1-го типа (АПС-1) и аутоиммунный полиглангулярный синдром 2-го типа (АПС-2). По данным разных авторов, процент отдельных компонентов АПС значительно варьирует, что связано с различным числом наблюдений, а также значительной временной отставленностью отдельных компонентов.

Компоненты аутоиммунных полиглангулярных синдромов			
Компоненты АПС-1, %		Компоненты АПС-2, %	
Гипопаратиреоз	76—96	Надпочечниковая недостаточность	80—100
Слизисто-кожный кандидоз	17—100	Аутоиммунный тиреоидит (АИТ)/ДТЗ	69—97
Надпочечниковая недостаточность	72—100	Сахарный диабет I типа	35—52
Первичный гипогонадизм	26—45	Витилиго	5—50
Алопеция	30	Первичный гипогонадизм	3,5—16
Мальабсорбция	23	Пернициозная анемия	16
Пернициозная анемия	14		
Хронический активный гепатит	12		
Первичный гипотиреоз и диффузный токсический зоб	10		
Витилиго	4		
Сахарный диабет I типа	2—5		

Аутоиммунный полиглангулярный синдром 1-го типа (АПС-1, кандидо-полиэндокринный синдром, APECED — autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis, ectodermal-dystrophy; MEDAC — multiple endocrine deficiency autoimmune candidiasis) — редкое заболевание, для которого характерна классическая триада, описанная Дж. Уайткером: слизисто-кожный кандидоз, гипопаратиреоз, первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (аддисонова болезнь). Классической триаде могут сопутствовать первичный гипогонадизм, значительно реже первичный гипотиреоз, сахарный диабет I типа. Среди неэндокринных заболеваний при АПС-1 могут встречаться пернициозная анемия, витилиго, алопеция, хронический активный гепатит, синдром мальабсорбции, гипоплазия зубной эмали, кератопатия, дистрофия ногтей, эктодермальная дисплазия, аспленизм, изолированный дефицит IgA, бронхиальная астма, гломерулонефрит.

АПС-1 в целом, являясь редкой патологией, часто встречается в финской популяции, среди иранских евреев и сардинцев, что, вероятно, связано с длительной генетической изолированностью этих народов. Частота новых случаев в Финляндии составляет 1 на 25 000 населения.

АПС-1 является моногенным аутосомно-рецессивным заболеванием. Ген, различные мутации в котором приводят к развитию АПС-1, расположен на хромосоме 21 (21q22.3). Указанный ген, получивший название AIRE (autoimmune regulator — аутоиммунный регулятор), кодирует белок AIRE, который, наиболее вероятно, является регулятором транскрипции. Произшедшее в конце 90-х годов открытие гена AIRE имеет важное общемедицинское значение. Предполагается, что генетический компонент является одним из принципиальных патогенетических факторов в развитии большинства аутоиммунных заболеваний. Эти заболевания, например сахарный диабет I типа, диффузный токсический зоб, системная красная волчанка, герпетиформный дерматит и др., являются заболеваниями с наследственной предрасположенностью, при которых речь, как правило, идет о той или иной степени ассоциации с антигенами гистосовместимости (HLA), которая может быть лишь одним из компонентов, определяющих генетическую

предрасположенность к заболеванию. В случае АПС-1 речь идет о единственном на сегодняшний день аутоиммунном заболевании с менделевским характером наследования и полной пенетрантностью. Ассоциация с антигенами комплекса HLA при АПС-1 отсутствует. АПС-1 является заболеванием, при котором впервые были описаны маркеры аутоиммунной деструкции коры надпочечников: антитела к ферментам надпочечникового стероидогенеза P450c17, P450scс и P450c21 (см. раздел 7.12.1).

АПС-1 дебютирует, как правило, в детском возрасте, несколько чаще встречается у мужчин.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. В развитии АПС-1 отмечается определенная последовательность клинических проявлений. В подавляющем большинстве случаев первым проявлением АПС-1 является слизисто-кожный кандидоз, развивающийся в первые 10 лет жизни, чаще в возрасте около 2 лет, при этом наблюдается поражение слизистых оболочек полости рта, гениталий, а также кожи, ногтевых валиков, ногтей, реже встречается поражение желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей. У большинства пациентов определяется нарушение клеточной иммунной реакции на *Candida albicans* вплоть до полной анергии. Следует отметить, что сопротивляемость к другим инфекционным агентам остается нормальной.

На фоне слизисто-кожного кандидоза у большинства пациентов развивается гипопаратиреоз, который, как правило, манифестирует в первые 10 лет от начала заболевания. Клинические признаки гипопаратиреоза отличаются полиморфизмом (см. раздел 11.5). Кроме характерных судорог мышц конечностей, положительных симптомов Труссо и Хвостека, парестезий и ларингоспазма, у больных наблюдаются судорожные припадки, которые часто расцениваются как проявления эпилепсии. В среднем через 2 года после начала гипопаратиреоза развивается первичная хроническая надпочечниковая недостаточность. У 75 % пациентов она манифестирует в течение 9 лет от начала заболевания. Первичный гипокортицизм, как правило, протекает в латентной форме, при которой отсутствует выраженная гиперпигментация кожи и слизистых оболочек. Его первым проявлением может оказаться острая надпочечниковая недостаточность (аддисонический криз) на фоне стрессовой ситуации. Спонтанное улучшение течения гипопаратиреоза с исчезновением большинства его проявлений, кроме транзиторной гипокальциемии, может служить признаком развития сопутствующего гипокортицизма.

У 10–20 % женщин с АПС-1 встречается первичный гипогонадизм, развивающийся в результате аутоиммунной деструкции яичников (аутоиммунный оофорит). Клинически он проявляется первичной или вторичной аменореей, при гормональном исследовании определяются высокие уровни ЛГ и ФСГ, низкий уровень эстрадиола. У мужчин первичный гипогонадизм проявляется импотенцией и бесплодием.

Д и а г н о с т и к а. Диагноз кандидополиэндокринного синдрома устанавливается на основании сочетания эндокринопатий (гипопаратиреоз, надпочечниковая недостаточность), имеющих характерные клинические и лабораторные признаки, со слизисто-кожным кандидозом.

В отличие от изолированного первичного гипокортицизма (аддисоновой болезни) и гипокортицизма при АПС-2, при АПС-1 с высокой частотой определяются антитела к ферментам надпочечникового стероидогенеза P450scс (20,22-десмолаза) и P450c17 (17 α -гидроксилаза).

При АПС-1 обнаруживаются аутоантитела против панкреатических β -клеток, в частности антитела к глутаматацетилдекарбоксилазе (ГАД) и аро-

матической L-аминоацилдекарбоксилазе (ААДК). Аутоантитела к ГАД встречаются как при АПС-1, так и при изолированном сахарном диабете I типа, в то время как аутоантитела против ААДК встречаются только при АПС-1.

У больных с АПС-1, страдающих аутоиммунным гепатитом, определяются антитела к печеночным ферментам: цитохромам P450-1A2 и P450-2A6, которые не обнаруживаются при изолированном аутоиммунном гепатите, являясь, таким образом, специфичными для АПС-1.

Аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа (АПС-2) — наиболее распространенный, но менее изученный вариант АПС. Впервые этот синдром был описан М.Шмидтом в 1926 г. как сочетание аддисоновой болезни нетуберкулезной этиологии и аутоиммунного тиреоидита. Позже, в 1964 г., К.Карпентер сообщил о частом сочетании первичной хронической надпочечниковой недостаточности и аутоиммунного тиреоидита (АИТ) с сахарным диабетом I типа. Термин «аутоиммунный полигландулярный синдром» был впервые в 1980 г. введен М.Нойфельдом, который определил АПС-2 как сочетание надпочечниковой недостаточности с аутоиммунным тиреоидитом и/или сахарным диабетом I типа при отсутствии гипопаратиреоза и хронического слизисто-кожного кандидоза, тем самым выделив кардинальные различия АПС-1 и АПС-2 (табл. 12.1).

Т а б л и ц а 12.1. Сравнительная характеристика аутоиммунных полигландулярных синдромов

Признак	АПС-1	АПС-2
Характер наследования	Моногенное, аутосомно-рецессивное (менделирующее) заболевание с полной пенетрантностью	Полигенная патология
Семейные случаи	При семейных формах проявляется только у сибсов	При семейных формах может проявляться в нескольких поколениях
Генетический маркер	Отсутствие ассоциации с гаплотипом HLA; мутация в гене AIRE на хромосоме 21 на участке 21q22.3	HLA -B8, -Dw3, -Dr3, -Dr4
Средний возраст больного	12 лет	30 лет
Компоненты синдромов	Гипопаратиреоз, слизисто-кожный кандидоз, хронический активный гепатит, мальабсорбция; относительная редкость аутоиммунных тиреопатий	Указанные заболевания не наблюдаются
Встречаемость сахарного диабета	2—5 %	52 %
Соотношение мужчины : женщины	1,4 : 1	1 : 8
Серологические маркеры первичного гипокортицизма	Характерное отличие первичного гипокортицизма в рамках АПС-1 — относительно высокая частота обнаружения антител к ферментам P450c17 и P450scс	При первичном гипокортицизме в рамках АПС-2 относительно редко выявляются антитела к ферментам P450c17 и P450scс, с высокой частотой к P450c21

В настоящее время описано большое число заболеваний, которые могут встречаться в рамках АПС-2. К ним, кроме первичного гипокортицизма, аутоиммунного тиреоидита и сахарного диабета I типа, относятся диффузный токсический зоб (ДТЗ), первичный гипогонадизм, реже наблюдаются лимфоцитарный гипопизит, изолированная недостаточность АКГГ и/или гонадотропинов. Среди неэндокринных заболеваний при АПС-2 встречаются витилиго, алопеция, пернициозная анемия, миастения, целиакия, герпетиформный дерматит, ювенильный дерматомиозит, изолированный дефицит IgA, аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура.

В настоящее время достоверных данных о каких-либо иммуногенетических, серологических и морфологических различиях между аутоиммунными эндокринопатиями в изолированной форме и теми же заболеваниями в рамках АПС-2 не получено.

Многие из заболеваний, встречающихся в рамках АПС-2, ассоциированы с гаплотипами HLA-B8, -DR3, -DR4, -DR5.

Чаще АПС-2 встречается спорадически, однако описано немало случаев семейных форм, при которых заболевание было выявлено у разных членов семьи в нескольких поколениях. При этом может наблюдаться разное сочетание заболеваний, встречающихся в рамках АПС-2, у разных членов семьи больных.

АПС-2 примерно в 8 раз чаще встречается у женщин, манифестирует в среднем в возрасте между 20 и 50 годами, при этом интервал между клиническим дебютом его отдельных компонентов может составить более 20 лет (в среднем 7 лет). У 40—50 % больных с исходно изолированным первичным гипокортицизмом (аддисоновой болезнью) рано или поздно развивается другая аутоиммунная эндокринопатия (см. раздел 7.12.1). В противоположность этому, у людей, страдающих аутоиммунной патологией щитовидной железы при отсутствии в семейном анамнезе случаев АПС-2, риск развития второго эндокринного заболевания относительно низок.

Наиболее распространенным вариантом АПС-2 является *синдром Шмидта*: сочетание первичной хронической надпочечниковой недостаточности с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит и первичный гипотиреоз, реже диффузный токсический зоб).

В клинической картине у больных с синдромом Шмидта преобладают проявления первичной надпочечниковой недостаточности. Гиперпигментация при этом может быть выражена слабо. Типичной ошибкой является интерпретация умеренного повышения уровня ТТГ в фазе декомпенсации надпочечниковой недостаточности как проявления первичного гипотиреоза. Тест необходимо повторить после достижения клинко-лабораторной компенсации надпочечниковой недостаточности, дополнив его исследованием уровня антител к ткани щитовидной железы и УЗИ щитовидной железы.

Типичными проявлениями гипокортицизма на фоне сахарного диабета I типа (синдром Карпентера) являются снижение суточной дозы инсулина и склонность к гипогликемии, сочетающиеся, несмотря на, казалось бы, более легкое течение сахарного диабета, с похуданием, диспепсическими расстройствами, артериальной гипотензией.

При присоединении гипотиреоза к СД I типа течение последнего утяжеляется. Указанием на развитие гипотиреоза могут служить немотивированная прибавка массы тела на фоне утяжеления течения сахарного диабета, склонность к гипогликемиям. Сочетание СД I типа и диффузного токсического зоба взаимно отягощает течение заболеваний. При этом наблюдаются тяжелое, лабильное течение сахарного диабета, склонность к кетозу, который в свою очередь может спровоцировать тиреотоксический криз.

Клиническое наблюдение

В октябре 1997 г. в клинику эндокринологии в связи с появлением необъяснимых приступов гипогликемии поступила 36-летняя пациентка, на протяжении последних 10 лет страдающая сахарным диабетом I типа. Последние 1,5 года стала обращать внимание на потемнение кожных покровов, похудела на 3 кг. Семейный анамнез без особенностей.

При обследовании: рост 169 см, масса тела 52 кг, диффузная гиперпигментация кожи, особенно локтевых сгибов, ладонных линий, а также слизистых оболочек губ и десен. АД — 120/70 мм рт.ст., ЧСС — 72 уд/мин. Уровень глюкозы в крови на фоне суточной дозы инсулина 40—44 ЕД колебался от 2,7 до 19,4 ммоль/л. Суточная экскреция свободного кортизола с мочой 17 нмоль/сут (норма 55—250), уровень АКТГ — 464 пг/мл (норма 20—100). Содержание тиреоидных гормонов, ТТГ, пролактина, ЛГ, ФСГ, эстрадиола в пределах нормы. При рентгенографии грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений выявлено не было. При иммунологическом исследовании у больной обнаружены циркулирующие антитела к ферменту P450c21 (21-гидроксилаза). Установлен диагноз первичной хронической надпочечниковой недостаточности, и начата терапия кортикостероидами с хорошим эффектом. На фоне терапии преднизолоном (5 мг/сут) и кортинефом (0,1 мг/сут) гипогликемические состояния практически не повторялись.

В марте 1997 г. (через 4,5 мес) в связи с очередным ухудшением состояния пациентка снова обратилась в клинику. Уровень гликемии, несмотря на увеличение дозы инсулина до 64 ЕД/сут, на протяжении дня колебался от 11 до 22 ммоль/л. Кроме того, появился понос, снова похудела до 48 кг. АД — 160/60 мм рт.ст., ЧСС — 120 уд/мин. Кожа на ощупь горячая, определяется тремор пальцев вытянутых рук, а также мелкий тремор закрытых век. При гормональном исследовании: ТТГ — 0,1 мкМЕ/мл (норма 0,35—5,5), Т₄ — 34,0 пг/мл (норма 9—28), Т₃ — 9,2 (норма 3,8—7,7). При УЗИ выявлено диффузное увеличение объема щитовидной железы до 25 мл (норма 9—18).

Был установлен диагноз: аутоиммунный полигланулярный синдром 2-го типа: сахарный диабет I типа средней тяжести в фазе субкомпенсации. Диабетическая микроангиопатия: ретинопатия I. Диабетическая полиневропатия, сенсорная форма, дистальный тип. Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность средней тяжести в фазе компенсации. Диффузный токсический зоб II степени, средней тяжести в фазе декомпенсации.

На фоне тиреостатической терапии (мерказолил в стартовой дозе 30 мг/сут) удалось добиться стабилизации состояния. Пациентка прибавила в массе 6 кг, уровень глюкозы при выписке на протяжении суток — от 5 до 8 ммоль/л. В июне 1997 г. пациентка прошла лечение радиоактивным йодом и в дальнейшем стала получать заместительную терапию первичного гипотиреоза L-тироксином в дозе 100 мкг/сут.

При иммунологическом исследовании у больных с АПС-2 часто определяются органоспецифические аутоантитела. В целом при АПС-2 высокие титры антител к тиреоглобулину наблюдаются в 23 % случаев, к пероксидазе тиреоцитов — в 50—60 %, к париетальным клеткам желудка — в 20—70 % случаев. Гораздо реже встречаются антитела к островковым клеткам поджелудочной железы — в 6—8 % случаев.

Знание закономерностей развития полигланулярных синдромов имеет большое практическое значение, поскольку позволяет целенаправленно проводить обследование лиц, имеющих заболевание, которое может быть компонентом АПС. Всех больных с первичной надпочечниковой недостаточностью необходимо периодически обследовать для выявления развития у них аутоиммунного тиреоидита и/или первичного гипотиреоза. Необходимо также регулярно проводить обследование детей, страдающих изолированным идиопатическим гипопаратиреозом, а особенно в сочетании с кандидозом, с целью своевременного выявления надпочечниковой недостаточности. Кроме того, родственникам больных с АПС-2, а также братьям и се-

страм больных с АПС-1 необходимо раз в несколько лет проходить осмотры у эндокринолога. При необходимости им проводят определение содержания ТТГ, антител к тиреоглобулину и пероксидазе тиреоцитов, определяют уровень тощаковой гликемии, ионизированного кальция, экскреции свободного кортизола с мочой. Возможности ранней и пренатальной диагностики АПС-1 значительно шире в связи с наличием специфического генетического маркера — мутации гена AIRE на хромосоме 21.

Л е ч е н и е А П С. Проводится заместительная терапия при недостаточности пораженных эндокринных желез. Следует иметь в виду, что при сочетании гипотиреоза и надпочечниковой недостаточности заместительная терапия L-тироксина назначается только после компенсации последней. На практике часто приходится останавливаться на дозах L-тироксина, которые не достигают таковых при обычной заместительной терапии. Проводя заместительную терапию при сочетании гипопаратиреоза и надпочечниковой недостаточности, следует иметь в виду, что в норме кортизол и витамин D оказывают прямо противоположное действие на кишечную абсорбцию кальция. Таким образом, при дефиците кортизола имеется повышенный риск передозировки препаратов витамина D. С другой стороны, назначение больших доз кортикостероидов даже при декомпенсации надпочечниковой недостаточности, сочетающейся с гипопаратиреозом, может спровоцировать развитие выраженной гипокальциемии.

Содержание текста соответствует содержанию текста в оригинале.

**13.1. Анатомия и физиология
эндокринной части поджелудочной железы
и желудочно-кишечного тракта**

Поджелудочная железа расположена забрюшинно, на уровне L_1-L_{III} , лежит поперечно, начинаясь от двенадцатиперстной кишки до ворот селезенки и имеет размеры $10-20 \times 5-10 \times 3-5$ см и массу около 100 г. Эндокринная часть поджелудочной железы (ПЖЖ) представлена панкреатическими островками Лангерганса, которые составляют около $1/100$ массы всей железы. Островки Лангерганса (общее число 1—2 млн) рассеяны во всех отделах ПЖЖ, при этом их больше в хвостовой части. Островок имеет диаметр около 100—200 мкм и состоит из 100—200 эндокринных клеток. Крово-снабжается ПЖЖ передней и задней верхними панкреатодуоденальными артериями (ветви гастродуоденальной артерии), нижней панкреатодуоденальной артерией (ветвь верхней брыжеечной артерии), а также панкреатическими ветвями селезеночной артерии. Иннервация ПЖЖ осуществляется блуждающими нервами и симпатическими нервами из чревного сплетения.

Эндокринная часть ПЖЖ функционирует в тесной физиологической связи с одиночными гормонпродуцирующими клетками желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и других органов. Такое функциональное единство позволило объединить эндокринные клетки ПЖЖ и ЖКТ в гастроэнтеропанкреатическую эндокринную систему. Эта система является функционально ассоциированным комплексом, состоящим из эндокринного аппарата поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта, который осуществляет координацию процессов пищеварения, клеточного метаболизма и эндогенного синтеза его основных субстратов в соответствии с конкретными физиологическими потребностями.

По суммарной массе эндокринпродуцирующих клеток эндокринная часть поджелудочной железы и кишечные эндокриноциты являются самой крупной «эндокринной железой» человеческого организма. На основании единства эмбрионального происхождения, а также биохимических и гистохимических свойств эти клетки принято объединять в APUD (от англ. amine precursor uptake and decarboxylation — захват предшественников аминов и их декарбоксилирование) — АПУД-систему. Отличительными особенностями клеток АПУД-системы являются:

- способность синтезировать, декарбоксилировать и запасать предшественники ароматических аминов;
- высокая активность холинэстеразы, эстеразы и глицеринфосфатдегидрогеназы;
- происхождение из нервной хорды и вентрального нервного гребня;
- специфические иммуногистохимические маркеры: нейронспецифическая энолаза (NSE), хромогранин, синаптофизин;

- развитие морфологически схожих опухолей, которые продуцируют структурно родственные гормоны; частое образование этих опухолей одновременно в нескольких местах с развитием при этом разнообразных клинических синдромов, которые определяются как неконтролируемой продукцией гуморальных факторов (гормонов), так и собственно опухолевым процессом (рост, метастазирование).

Впервые концепция существования АПУД-системы была выдвинута А. Пирсом в 1968 г. К АПУД-системе, помимо панкреатических и кишечных эндокринных клеток, относят клетки аденогипофиза, паратиреоциты, С-клетки (парафолликулярные) щитовидной железы, мозговое вещество надпочечников и экстраадреналовую хромаффинную ткань, а также эндокринные клетки дыхательного тракта. Становится понятным, что широко использующийся термин «апудома» (опухоль, происходящая из клеток АПУД-системы), принципиально применим к новообразованиям большинства эндокринных желез. В связи с этим в клинической практике становится более употребим термин «эндокринные опухоли ПЖЖ и ЖКТ», или «гастроэнтеропанкреатические эндокринные опухоли». Преимущественно именно эти опухоли и будут рассматриваться в данной главе.

Основными продуктами секреции панкреатических островков Лангерганса являются инсулин, глюкагон, соматостатин и панкреатический полипептид (табл. 13.1).

Инсулин является полипептидным гормоном, продуцирующимся β -клетками островков Лангерганса в виде предшественника проинсулина, который после протеолитического отщепления С-пептида превращается в биологически активный инсулин. Физиология инсулина и глюкагона подробнее обсуждается в главе 10. Дефицит или нарушение механизма действия инсулина приводит к самому распространенному эндокринному заболеванию — сахарному диабету. Следует отметить, что сахарный диабет является единственно клинически значимой патологией, при которой име-

Т а б л и ц а 13.1. Основные клетки и гормоны островков Лангерганса

Тип клеток	Содержание в островке, %	Гормон	Основная функция гормона
α (или А)	20	Глюкагон	Стимулирует глюконеогенез, гликогенолиз, протеолиз, липолиз, секрецию инсулина β -клетками
β (или В)	75	Инсулин	Универсальный анаболический гормон. Обеспечивает поступление глюкозы и аминокислот в инсулинзависимые ткани (мышечная жировая), активирует гликолиз и глюконеогенез в печени, стимулирует липогенез в жировой ткани, подавляет кетогенез и секрецию глюкагона
δ (или D)	3—5	Соматостатин	Подавляет секрецию большинства известных гормонов, желудочную кислотопродукцию, экзокринную секрецию ПЖЖ и моторику кишечника (универсальное ингибирующее действие)
PP (или F)	<2	Панкреатический полипептид	Потенциальный ингибитор панкреатической секреции и печеночного глюконеогенеза

ется дефицит гормона островков Лангерганса. Другие известные на сегодняшний день заболевания эндокринной части поджелудочной железы патогенетически связаны с избытком панкреатических гормонов.

Глюкагон — полипептид, состоящий из 29 аминокислотных остатков, в молекуле которого отсутствуют дисульфидные связи. Физиологически и иммунологически глюкагон аналогичен энтероглюкагону, продуцируемому эндокринными клетками двенадцатиперстной кишки. Синтезируется глюкагон в виде крупной молекулы-предшественника — проглюкагона. Лишь 30—40 % иммунореактивного глюкагона плазмы приходится на долю панкреатического глюкагона. Остальная часть — это более крупные молекулы, лишенные биологической активности.

Соматостатин представляет собой циклический полипептид, секретирующийся D клетками поджелудочной железы в виде крупного прогормона. Окончательный продукт состоит из 14 аминокислотных остатков. Свое название соматостатин получил в связи с тем, что вначале был выделен из гипоталамуса как фактор, ингибирующий секрецию гормона роста.

Значительно большее число гормонов по сравнению с эндокринной частью ПЖЖ секретирует желудочно-кишечный тракт. Как это ни парадоксально, но термин «гормон» (от греч. *hormao* — возбуждаю, привожу в действие) был впервые использован У.Бейлисом и С.Старлингом в 1902 г., когда они описывали активность секретина — пептида, выделенного из слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, который стимулировал секрецию панкреатического сока при внутривенном введении. На сегодняшний день описано более 20 типов гормонпродуцирующих клеток ЖКТ и более 50 продуктов их секреции (табл. 13.2).

Т а б л и ц а 13.2. Топография некоторых гормонпродуцирующих клеток эндокринной системы ПЖЖ и ЖКТ и их продукты

Тип клеток	Основной продукт секреции	Основная локализация гормонпродуцирующих клеток			
		ПЖЖ	желудок	тощая кишка	подвздошная кишка
α	Глюкагон	+	—	—	—
β	Инсулин	+	—	—	—
δ	Соматостатин	+	+	+/-	+/-
PP	Панкреатический полипептид	+	—	—	—
G	Гастрин	—	+	+	+/-
I	Холестерокинин-панкреозимин	—	—	+	+/-
S	Секретин	—	—	+	+/-
Mo	Мотилин	—	—	+	+/-
N	Нейротензин	—	—	+/-	+

Если суммировать имеющиеся на сегодняшний день представления о физиологической роли кишечных и панкреатических гормонов, то в основном она состоит в регуляции процессов пищеварения (все желудочно-кишечные гормоны), клеточного метаболизма (инсулин) и эндогенного синтеза его основных субстратов (инсулин, глюкагон). Эндокринная система

Т а б л и ц а 13.3. Желудочно-кишечные гормоны семейства секретина

Гормон	Локализация гормон-секретирующих клеток	Функция
Секретин	S-клетки слизистой оболочки двенадцатиперстной и тощей кишки	Стимулятор секреции панкреатического сока. Его секрецию стимулирует попадание в кишечник кислого желудочного содержимого
ВИП	D ₁ -клетки поджелудочной железы и тонкой кишки	Контролирует поступление жидкости в просвет кишечника и работу его сфинктеров, в высоких концентрациях стимулирует продукцию панкреатического и кишечного сока
ЖИП	K-клетки слизистой оболочки двенадцатиперстной и тощей кишки	Подавляет сократительную и секреторную активность желудка, потенцирует стимулирующий эффект глюкозы на β -клетки островков Лангерганса

ЖКТ и ПЖЖ имеет сложнейшую систему внутренней гуморальной регуляции: большинство из описанных гормонов, помимо внешних эффектов, тем или иным образом влияют на секрецию других. Многие желудочно-кишечные гормоны и пептиды, помимо ЖКТ, обнаруживаются в головном мозге.

Панкреатические и желудочно-кишечные гормоны представляют собой гетерогенную группу гуморальных факторов. Часть из них, как, например, гастрин, секретин, мотилин, холецистокинин, соответствует классическому понятию «гормон» (гуморальный фактор, оказывающий действие на отдаленные от него структуры). Другие гормоны действуют паракринно и нейрокринно, т.е. как ложные нейромедиаторы. Нейрокринными свойствами обладают вазоактивный интестинальный пептид, нейротензин, вещество Р, соматостатин и др.

Семейства близкородственных желудочно-кишечных гормонов и пептидов имеют много общего в химической структуре и физиологических функциях. На основании этого было предложено подразделение желудочно-кишечных гормонов на 3 семейства: секретина, гастрина и панкреатического полипептида.

К *семейству секретина* (табл. 13.3) относятся секретин, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), глюкагон (энтеро-глюкагон) и желудочный ингибиторный пептид (ЖИП). Гормоны семейства секретина имеют много идентичных аминокислотных участков и в 6-м положении все имеют фенилаланин.

Семейство гастрина объединяет гастрин и холецистокинин-панкреозимин (ХКП), имеющие аналогичную последовательность пяти С-терминальных аминокислот (табл. 13.4).

Гастрин является наиболее гетерогенным по структуре кишечным гормоном, что необходимо помнить при определении различными методами его уровня в плазме. Первыми предшественниками биологически активных гормонов являются препрогастрин и прогастрин. Сам гастрин присутствует в плазме как минимум в трех основных формах: гастрин-34, гастрин-17 и гастрин-14, которые объединяют последовательность 14 С-концевых аминокислот (рис. 13.1). Каждая форма, кроме того, может существовать и в сульфатированном виде. Главным стимулятором желудочной секреции считается гастрин-17. Гастрин-34 циркулирует в плазме крови в значительно

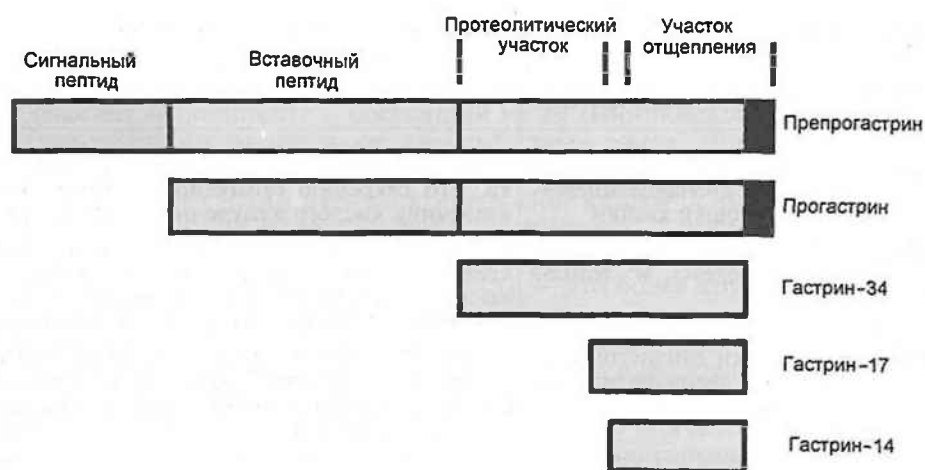


Рис. 13.1. Предшественники и молекулярные формы гастрина.

Т а б л и ц а 13.4. Желудочно-кишечные гормоны семейства гастрина

Гормон	Локализация гормонсекрети- рующих клеток	Функция
Гастрин	G-клетки желудка и двенадцати- перстной кишки	Стимулирует секрецию соляной кислоты париеталь- ными клетками желудка. Его секреция стимулируется попаданием в желудок пептидов и аминокислот
ХКП	I-клетки двенад- цатиперстной и тошей кишки	Стимулирует сократительную активность желчного пузыря и экзокринную секрецию ПЖЖ, замедляет процесс эвакуации желудочного содержимого, усили- вает моторику кишечника

большей концентрации и имеет больший период полураспада. С-концевой пентапептид аминокислотной последовательности гастрина (пентагастрин) обладает всеми биологическими свойствами гастрина, но его биологическая активность в 10 раз меньше таковой для последнего. Последними пятью аналогичными аминокислотами определяется и гомология гастрина и холецистокинин-панкреозимина.

Семейство панкреатического полипептида достаточно условно объединяет гормоны, не вошедшие в другие группы. К нему относят панкреатический полипептид, нейропептид Y, соматостатин, мотилин, субстанцию P, нейротензин. Физиологическая, а тем более клиническая роль указанных гормонов и пептидов остается до конца не выясненной.

Эндокринная функция поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта является наименее изученной проблемой эндокринологии и гастроэнтерологии. Неоспоримое клиническое значение на сегодняшний день имеет только выраженная гиперсекреция небольшого числа описанных гормонов при гормонпродуцирующих опухолях поджелудочной железы и кишечника, о которых пойдет речь в этой главе.

13.2. Общая характеристика эндокринных опухолей поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта и методы обследования больных

Эндокринные опухоли поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта являются достаточно редкими заболеваниями: частота новых случаев составляет от 0,4 до 1,5 на 100 000 жителей. При этом следует отметить, что в 2 % случаев всех аутопсий встречаются мелкие функционально неактивные эндокринные опухоли в червеобразном отростке и ПЖЖ. В настоящее время описано около 19 типов кишечных и панкреатических эндокринных опухолей и более 40 продуктов их секреции. Большинство опухолей, в том числе и так называемые функционально неактивные, обладает мультигормональной секрецией, но развитие эндокринного синдрома определяется преимущественной выработкой какого-то одного гормона. Опухоли различаются не только по типу продукции того или иного гормона, но и по характеру опухолевого роста. За исключением инсулином, в основном речь идет о злокачественных опухолях, однако по сравнению с другими злокачественными новообразованиями рост эндокринных кишечных и панкреатических опухолей чаще бывает относительно медленным. Пятилетняя выживаемость составляет около 50 %. Основными эндокринными опухолями ЖКТ и ПЖЖ являются инсулиномы, гастриномы, глюкагономы, виомы, опухоли, обуславливающие развитие карциноидного синдрома, и функционально неактивные эндокринные опухоли (табл. 13.5).

Т а б л и ц а 13.5. Важнейшие эндокринные опухоли поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта

Опухоль	Ведущие симптомы	Локализация первичной опухоли	Секретируемый гормон	Доля злокачественных опухолей, %
Инсулинома	Тошачковый гипогликемический синдром	Поджелудочная железа	Инсулин	<5
Гастронома (синдром Золлингера—Эллисона)	Гиперсекреция соляной кислоты в желудке, рецидивирующие язвы, понос	Поджелудочная железа, двенадцатиперстная кишка	Гастрин	>90
Виома (синдром Вернера—Моррисона)	Водянистая диарея, гипокалиемия, пониженная кислотность	Поджелудочная железа, симпатический ствол	Вазоактивный интестинальный пептид	>75
Глюкагонома	Некротическая мигрирующая эритема	Поджелудочная железа	Глюкагон	>50
Карциноид	Приливы, диарея, абдоминалгии бронхоконстрикция	Тонкая кишка	Серотонин, простагландины, тахикнины, гистамин	100
Функционально неактивные опухоли	Отсутствуют	Поджелудочная железа, тонкая кишка	Отсутствуют	>90

При световой микроскопии эндокринные опухоли ЖКТ и ПЖЖ распознаются благодаря типичному солидному или трабекулярному строению, а также по мономорфным, мелким, круглым клеткам с одинаковыми ядрами. Идентификация продуктов опухолевой секреции осуществляется иммуногистохимически. Все опухоли, в том числе и функционально неактивные (не производящие клеточно-специфические продукты), могут быть отнесены к этой группе при выявлении цитозольных маркеров АПУД-системы — хромогранина, нейронспецифической энolahзы (NSE), синаптофизина. В настоящее время чаще пользуются гистологической классификацией эндокринных опухолей ПЖЖ, в которой учтены величина опухоли, функциональная активность (гормонсекретирующая способность), наличие сосудистой инвазии и степень дифференцировки (табл. 13.6). Опухоли, размер которых превышает 2 см, имеют метастазы в 60 % случаев.

Т а б л и ц а 13.6. Гистологическая классификация эндокринных опухолей ПЖЖ [Capella С., 1994]

Клинико-морфологическая характеристика	Функциональная активность, инвазия в сосуды	Размер
Доброкачественная	Функционально активная, хорошо дифференцированная опухоль без прорастания в сосуды Функционально неактивная, хорошо дифференцированная опухоль без прорастания в сосуды	Инсулинома <2 см Другие ¹ <1 см <2 см
Доброкачественная или низкоклеточная	Функционально активная, хорошо дифференцированная опухоль без прорастания в сосуды Функционально неактивные, хорошо дифференцированные опухоли без прорастания в сосуды	Инсулинома 2—3 см Другие ¹ 1—2 см 2—3 см
Низкоклеточная ²	Функционально активные опухоли с прорастанием в сосуды Функционально неактивные опухоли с прорастанием в сосуды	Инсулинома >3 см Другие ¹ >2 см >3 см
Высококлеточная	Функционально активные и неактивные, низко дифференцированные или мелкоклеточные опухоли	

¹ Другие функционально активные опухоли (гастронома, вилома, глюкагонома, карциноид и др.).

² При наличии метастазов или инвазивного роста речь идет о низкоклеточных нейроэндокринных карциномах.

Этиология спорадических эндокринных опухолей ПЖЖ и ЖКТ неизвестна. Для ряда опухолей, встречающихся при синдромах множественных эндокринных неоплазий (см. далее), выявлены специфические генетические маркеры.

Несмотря на то что эндокринные опухоли ПЖЖ и ЖКТ на основании морфологических свойств и происхождения объединены в одну группу, их клиническая картина будет существенно различаться. Клиническая картина панкреатических и кишечных эндокринных опухолей будет определяться:

- бесконтрольной (автономной) гиперсекрецией синтезируемых гормонов,
- инвазивным ростом и метастазированием.

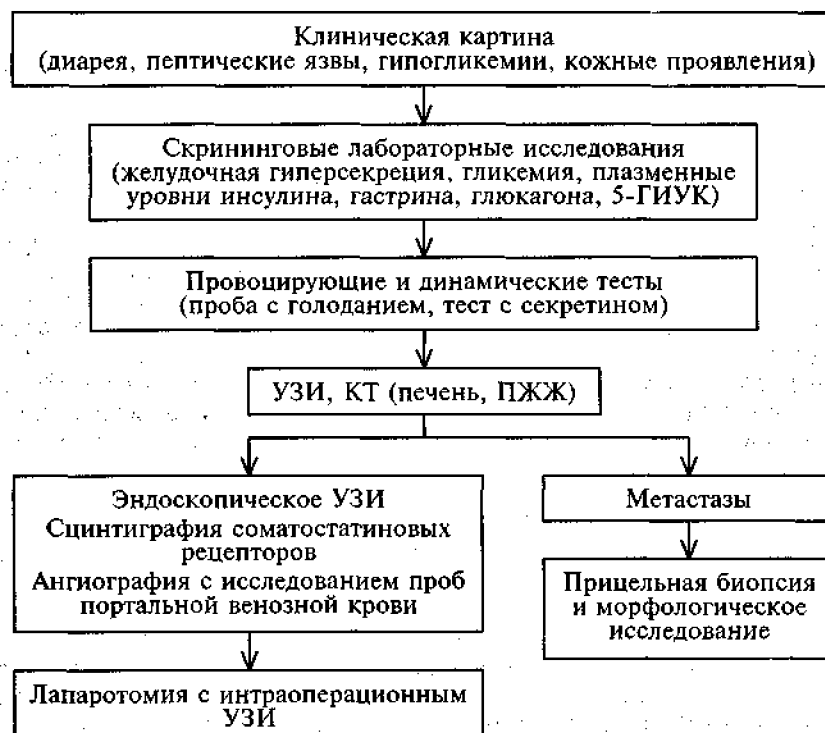
Различия клинической картины определяются синдромом гиперсекреции того или иного гормона. Так, для инсулиномы характерен гипогликемический синдром, для гастриномы — рецидивирующие язвы, для карциноидного синдрома — диарея, приливы, бронхообструктивный синдром. Таким образом, на основании данных клинической картины может быть заподозрен синдром гиперпродукции того или иного гормона (инсулина, гастрина и пр.). Следующим этапом является лабораторное подтверждение наличия этого синдрома. Так, при тощаковом гипогликемическом синдроме для подтверждения диагноза органического гиперинсулинизма проводят пробу с голоданием, при рецидивирующих язвах исследуют кислотность желудочного сока и уровень гастрина, при подозрении на карциноидный синдром исследуют уровень суточной экскреции с мочой 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК). После лабораторного подтверждения наличия гиперпродукции того или иного гормона проводят топическую диагностику опухоли (схема 13.1). В ряде случаев диагноз эндокринных опухолей ПЖЖ и ЖКТ устанавливается при скрининговом обследовании для выявления синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН). Так, при установлении диагноза первичного гиперпаратиреоза пациенту показано активное обследование для исключения островково-клеточных опухолей, феохромоцитомы, медуллярного рака щитовидной железы. В ряде случаев на первый план в клинической картине выступают симптомы метастазирования и инвазивного роста опухоли. В первую очередь это характерно для функционально неактивных опухолей, которые клинически проявляются как аденокарциномы и другие опухоли органов брюшной полости. В данном случае диагноз эндокринной опухоли, как правило, устанавливается ретроспективно или при гистологическом исследовании биоптата.

Топическая диагностика эндокринных опухолей ПЖЖ и ЖКТ строится на единых принципах. Ее задачей является не только определение локализации, но и выявление характера, стадии и темпов прогрессирования опухолевого процесса. На сегодняшний день имеются следующие методы топической диагностики.

- Ультразвуковое исследование:
 - трансабдоминальное (стандартное),
 - эндоскопическое (датчик устанавливается на эндоскоп),
 - интраоперационное (датчик устанавливается по ПЖЖ).
- Томографическое исследование органов брюшной полости:
 - компьютерная томография (КТ),
 - магнитно-резонансная томография (МРТ).
- Эндоваскулярные методы:
 - ангиография,
 - исследование проб портальной венозной крови для определения градиента концентрации гормонов.
- Сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов.

Очень трудны для топической диагностики мелкие опухоли, диаметром 1 см и менее. Чаще всего в данном случае речь идет об инсулиномах и гастриномах. Ценность стандартного УЗИ поджелудочной железы в диагностике этих опухолей очень низка, что связано с недостаточной интенсивнос-

Схема 13.1. Алгоритм диагностики эндокринных опухолей поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта



тью внутреннего экосигнала от опухоли. Несколько больше она для КТ и МРТ. Чувствительность эндоваскулярных методов определенно больше, но их явным недостатком является инвазивность (табл. 13.7).

Ангиографический метод основан на выявлении гиперваскуляризации новообразований и их метастазов. В артериальной фазе на ангиограмме опухоли определяются гипертрофированная артерия, питающая опухоль, и тонкая сеть сосудов в области очага поражения. Капиллярная фаза характеризуется локальным скоплением контрастного вещества в области новообразования. В венозной фазе выявляется вена, дренирующая опухоль.

Таблица 13.7. Чувствительность различных методов топической диагностики инсулином

Метод	Чувствительность, %
Трансабдоминальное УЗИ	10—20
Компьютерная томография	20—40
Селективная ангиография	80—90
Исследование проб портальной венозной крови	80—90
Интраоперационное УЗИ	90

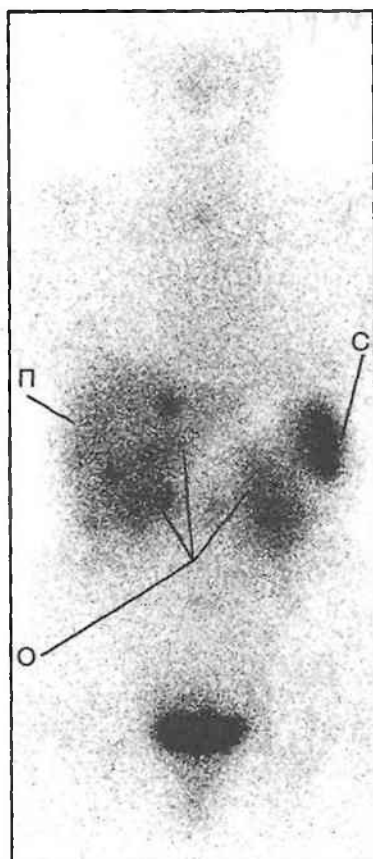


Рис. 13.3. Сцинтиграмма соматостатиновых рецепторов с помощью октреотида, маркированного индием-111. На сцинтиграмме (вид спереди) видны рецепторпозитивные образования, соответствующие локализации первичной опухоли и ее метастазов.

П — печень, С — селезенка, О — предполагаемая локализация первичной опухоли в панкреатодуоденальном регионе.

вмешательства, а также для дифференциальной диагностики эндокринных и неэндокринных опухолей, которые были выявлены другими методами (рис. 13.3).

Чувствительность сцинтиграфии соматостатиновых рецепторов при топической диагностике эндокринных опухолей ПЖЖ и ЖКТ

Опухоль	Чувствительность, %
Карциноидные опухоли	95
Функционально неактивные эндокринные опухоли ПЖЖ и ЖКТ	90
Гастронома	90
Инсулинома	60
Недифференцированные эндокринные опухоли	75

Топическая диагностика кишечных и панкреатических эндокринных опухолей должна быть комплексной, индивидуальной, при необходимости можно использовать любые из перечисленных методов.

13.3. Гипогликемический синдром

Гипогликемический синдром (от греч. hupo — снижение, glykos — сладкий, haima — кровь) — клинический симптомокомплекс, развивающийся вследствие дисбаланса в системе поддержания плазменного уровня глюкозы с развитием гипогликемии. Гипогликемией принято считать снижение плазменной концентрации глюкозы ниже 2,2—2,8 ммоль/л. Наиболее часто гипогликемические расстройства развиваются в процессе лечения сахарного диабета, однако эти состояния к гипогликемическому синдрому не относятся и рассматриваются отдельно (см. главу 10).

П а т о г е н е з. Патогенетической основой гипогликемии является повышенный клиренс глюкозы и/или снижение поступления глюкозы в кровь. Избыточный клиренс глюкозы наиболее часто развивается при гиперинсулинизме, который подразделяется на эндогенный и экзогенный.

Причиной эндогенного гиперинсулинизма, приводящего к развитию гипогликемического синдрома, могут быть автономная секреция инсулина (инсулинома), а также рассогласование процессов всасывания глюкозы в кишечнике с выбросом инсулина β -клетками островков Лангерганса, которое в свою очередь может быть связано с нарушением пропульсивной и/или эндокринной функции ЖКТ, а в крайне редких случаях — с обратимым связыванием инсулина антителами (болезнь Хирата).

Причиной экзогенного гиперинсулинизма является введение инсулина или стимуляторов его секреции извне (препараты сульфонилмочевины). Повышенный клиренс глюкозы может привести к гипогликемии только при неадекватной продукции глюкозы печенью, которая может быть обусловлена печеночной недостаточностью, нарушением гликогенолиза в результате ферментных дефектов (гликогенозы) или его вторичного подавления при непереносимости фруктозы, нарушением глюконеогенеза в результате недостаточности стимулирующих его гормонов, прежде всего глюкокортикоидов (надпочечниковая недостаточность) или его подавления алкоголем. Избыточный клиренс глюкозы крови развивается при ее поглощении крупными опухолями печени (синдром Вольфа—Надлера—Элиота), коры надпочечника (синдром Андерсона), опухолями мезенхимального происхождения (синдром Деже—Петтера), которые, кроме того, могут секретировать инсулиноподобные субстанции. Снижение поступления глюкозы в кровь происходит при синдроме мальабсорбции, длительном голодании. В отдельную группу следует отнести гипогликемии при тяжелой органной недостаточности (почечной, сердечной, полиорганной, сепсисе), когда большинство этапов углеводного обмена оказывается нарушенным одновременно.

В связи со значительной этиологической гетерогенностью гипогликемических расстройств данные об их распространенности отсутствуют. Гипогликемия как лабораторный феномен не является редкостью, однако в большинстве случаев она не имеет самостоятельного клинического значения, являясь одним из симптомов основного заболевания. При гипогликемическом синдроме лабораторным данным соответствует выраженная клиническая симптоматика.

К л а с с и ф и к а ц и я. Патогенетически, клинически и, что особенно важно, в дифференциально-диагностическом плане гипогликемический синдром подразделяется на две основные формы: возникающий натощак (тощаковая, голодовая, спонтанная гипогликемия) и через 2—4 ч после еды (реактивная, постпрандиальная, алиментарная гипогликемия).

Тощаковой форме гипогликемического синдрома, как правило, соответствует органическая патология, при которой имеет место секреция инсулина и/или инсулиноподобных субстанций в автономном режиме, независимо от уровня гликемии и других регуляторных механизмов (инсулинома).

Постпрандиальная (т.е. развивающаяся после приема пищи) гипогликемия встречается при широком спектре состояний, основной патогенетической особенностью которых является рассогласование процессов поступления глюкозы из кишечника с действием факторов, регулирующих ее плазменный уровень, главными из которых являются инсулин и глюкагон.

Отдельно рассматривается токсический гипогликемический синдром, который может развиваться при передозировке препаратами сульфонилмочевины, пентамидином, салицилатами, анаприлином, хинидином, галоперидолом, особенно в сочетании с приемом алкоголя. Следует учитывать возможность искусственного характера гипогликемического синдрома (hypoglycaemia factitia), а также введения инсулина с суицидальной или крими-

нальной целью. При экзогенном введении инсулина его высокий плазменный уровень будет сочетаться с нулевым или неадекватно низким уровнем С-пептида. Суммируя приведенные общие положения, приводим клиническую классификацию гипогликемического синдрома.

Клиническая классификация гипогликемических расстройств
[Crejger P.E., 1992, с изменениями]

1. Тошачовая (голодовая) гипогликемия
 - 1.1. Эндогенный гиперинсулинизм
 - 1.1.1. Инсулинома
 - 1.1.2. Гиперплазия инсулярного аппарата ПЖЖ (незидиобластоз)
 - 1.1.3. Эктопическая продукция инсулина или инсулиноподобных факторов
 - 1.2. Токсическая гипогликемия (инсулин, препараты сульфонилмочевины, алкоголь, пентамидин, хинин, салицилаты и др.)
 - 1.3. Тяжелая органная недостаточность (печеночная, сердечная, почечная недостаточность, сепсис)
 - 1.4. Гормональная недостаточность (надпочечниковая недостаточность, недостаточность гормона роста)
 - 1.5. Не-β-клеточные опухоли (печени, коры надпочечников, мезенхимомы)
 - 1.6. Гипогликемии у детей
 - 1.6.1. Неонатальная гипогликемия
 - 1.6.2. Гликогенозы
 - 1.6.3. Кетогенная гипогликемия
2. Постпрандиальная (реактивная, функциональная) гипогликемия
 - 2.1. Постпрандиальный гипогликемический синдром
 - 2.2. При нарушении моторики (пассажа пищи) ЖКТ
 - 2.3. Идиопатический постпрандиальный гипогликемический синдром
 - 2.4. Дефекты ферментов углеводного метаболизма
 - 2.4.1. Галактоземия
 - 2.4.2. Непереносимость фруктозы
 - 2.5. Аутоиммунный инсулиновый синдром (болезнь Хирата)

Анализируя приведенные классификации гипогликемического синдрома (эндо- и экзогенный, органический и функциональный, тошачовый и постпрандиальный), можно отметить, что в отношении ряда состояний эти определения не согласуются друг с другом: так, если при инсулиноме гипогликемический синдром четко эндогенный, органический и тошачовый, то, например, при надпочечниковой недостаточности гипогликемические состояния носят функциональный характер, но могут развиваться как тошач, так и постпрандиально. Кроме того, функциональный гипогликемический синдром может быть связан с органическим нарушением пассажа пищи по ЖКТ. Практически под термином «органический гиперинсулинизм» понимают автономную гиперпродукцию инсулина и/или инсулиноподобных факторов опухолью (инсулинома) или гипогликемический синдром, обусловленный «опухолью-ловушкой» глюкозы (мезенхимомы). Все остальные состояния, как правило, имеющие более доброкачественное клиническое течение и прогноз, обозначаются как «функциональный гипогликемический синдром». После анализа клинической картины и лабораторного подтверждения гипогликемического генеза имеющейся симптоматики необходимо исключить опухолевую природу гипогликемического синдрома, не уповая на имеющуюся закономерность о функциональном характере постпрандиальной гипогликемии.

13.3.1. Инсулинома

Инсулинома — инсулинпродуцирующая опухоль, происходящая из островков Лангерганса, обуславливающая развитие тощакового гипогликемического синдрома.

Инсулинома — редкое заболевание, частота новых случаев составляет 1 на 1 млн человек в год. Наиболее часто инсулинома диагностируется в возрасте от 25 до 55 лет. У детей наблюдается лишь 5 % от общего числа инсулином. В 85—90 % случаев инсулиномы доброкачественны. Озлокачествление прямо связано с размерами опухоли. Согласно классификации Капеллы (см. раздел 13.2), опухоли диаметром более 2—3 см, как правило, злокачественны. В литературе имеются описания инсулином размерами от 0,5 до 15 см в диаметре. Подавляющее число опухолей менее 1 см в диаметре и с одинаковой частотой встречается в головке, теле и хвосте ПЖЖ. В 10—15 % случаев опухоли множественные и крайне редко (1 %) расположены эктопически (ворота селезенки, печень, стенка двенадцатиперстной кишки). Морфологически различить доброкачественную и злокачественную инсулиному трудно: относительными критериями являются размеры опухоли и наличие сосудистой инвазии, абсолютным — наличие метастазов.

П а т о г е н е з. Ультроструктурно в инсулиноме различают несколько типов опухолевых β -клеток [Creutzfeld W., 1985]:

- I тип — с типичными гранулами β -клеток,
- II тип — с типичными и атипичными гранулами,
- III тип — с атипичными гранулами,
- IV тип — агранулоцитарные инсулинпродуцирующие клетки.

В опухолевой β -клетке всегда содержится меньше инсулина, чем в нормальной. Его содержание в опухолевых клетках уменьшается от I до IV типа, и соответственно увеличивается содержание предшественников инсулина (проинсулин, препроинсулин). Было показано, что в качестве симптоматической терапии диазоксид оказывается эффективным только при инсулиномах с гранулами I типа, поскольку механизм его действия подразумевает воздействие на нормальную гранулу. Таким образом, патогенез гипогликемического синдрома при инсулиноме определяется не только автономной гиперпродукцией инсулина, но и нарушением механизма его внутриклеточного запасаения.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. Клинически для гипогликемического синдрома вообще (см. также главу 10) и для инсулиномы в частности характерны две группы симптомов: адренергические (дрожь, тахикардия, холодный пот, голод, страх, парестезии), являющиеся результатом компенсаторной активации симпатического отдела вегетативной нервной системы, и нейрогликопенические (астения, речевые, зрительные, поведенческие нарушения, амнезия, снижение концентрации внимания, головная боль, сомноленция, судороги, параличи, кома), являющиеся результатом дисфункции ЦНС при недостаточном поступлении ее основного энергетического субстрата. Набор и выраженность перечисленных симптомов в отдельных взятых случаях значительно варьируют. Это могут быть только адренергические или только нейрогликопенические симптомы, причем четкая зависимость их выраженности и последовательности развития по мере утяжеления гипогликемии есть не всегда. Быстрое и значительное падение уровня гликемии сопровождается гипогликемическим шоком, который характеризуется выраженной адренергической симптоматикой и прогрессирующим нарушением сознания. Длительная гипогликемия и/или ее частые эпизоды

приводят к необратимым изменениям в ЦНС, прежде всего в коре больших полушарий, проявления которых значительно варьируют от делириозных и галлюцинаторно-параноидных эпизодов, до часто описываемых типичных эпилептических припадков, неизбежным исходом которых является стойкое слабоумие. Ни один из перечисленных симптомов или их сочетаний не являются специфичными для гипогликемического синдрома. Выраженность клинической картины у каждого больного является отражением его индивидуальной чувствительности к инсулину и недостатку глюкозы в крови.

Выделяют несколько вариантов клинического течения инсулиномы. При первом отмечается острое галопирующее начало болезни при типичной клинической картине гипогликемического синдрома с частыми и все усиливающимися приступами. Интенсивные и быстро наступающие при этом поражения нервной системы через 6—12 мес могут принять необратимый характер. Второй тип клинического течения инсулиномы характеризуется внезапным клинически выраженным приступом гипогликемии, после которого длительное время (до 1 года и более) отмечается латентный период. В последующем гипогликемические приступы учащаются. Третий тип течения характеризуется продолжительным периодом предвестников заболевания (жалобы на легкую утомляемость, головокружения, головные боли), которые заканчиваются типичным приступом гипогликемии.

Все симптомы, возникающие при инсулиноме, можно подразделить на симптомы латентного периода и периода выраженной гипогликемии. Клиническая картина гипогликемического состояния в большинстве случаев сводится к психическим расстройствам. Чаще всего приступы развиваются в ранние утренние часы, что связано с длительным перерывом в приеме пищи. Обычно больные просыпаются утром с трудом. Сознание к ним возвращается медленно, длительное время они остаются дезориентированы, суетливы, действуют, «как во сне», односложно или невпопад отвечают на вопросы. Эпилептиформные припадки, возникающие у этих больных, отличаются от истинных большей продолжительностью, хореоформными судорожными подергиваниями, гиперкинезами. Несмотря на длительное течение заболевания, при инсулиноме у больных не наступает характерологических изменений личности, типичных для больных эпилепсией. Иногда гипогликемические состояния проявляются приступами психомоторного возбуждения: одни больные мечутся, что-то выкрикивая, кому-то угрожая, с выражением страха и испуга на лице, другие поют и танцуют, производя впечатление опьяневших. Приступ чаще всего заканчивается глубоким расстройством сознания, который купируется внутривенным вливанием раствора глюкозы. Несмотря на огромное разнообразие клинических проявлений гипогликемического состояния, все же удается выделить основной симптом — нарастание сонливости на протяжении всего приступа.

Симптомы межприступного периода обусловлены нарушением функции центральной и вегетативной нервной системы в связи с хронической гипогликемией. Отмечаются признаки недостаточности VII и IX пар черепных нервов по центральному типу, асимметрия сухожильных и периостальных рефлексов. Иногда появляются патологические рефлексы Бабинского, Россолимо. У некоторых больных имеются симптомы пирамидной недостаточности без патологических рефлексов. Нарушения высшей нервной деятельности в межприступном периоде выражаются в снижении памяти и интеллекта, безразличии к окружающему, потере профессиональных навыков.

Распространенное представление о повышенном аппетите у больных с инсулиномой не всегда соответствует действительности. Обычно сами

больные обнаруживают быстрый и выраженный эффект от приема пищи для предупреждения или купирования едва начавшегося приступа. Поэтому больные носят с собой мучное или сладости в качестве «лекарства», хотя особой потребности в пище не ощущают. У большинства пациентов с инсулиномой за время заболевания прибавляется масса тела, и нередко значительная (до 15–40 кг).

Дополнительными симптомами, более характерными для злокачественных инсулином (островково-клеточных карцином), являются похудание, диарея, боли в животе, парезы.

Клинические проявления органического гиперинсулинизма очень индивидуальны, и в 70 % случаев полный набор классических симптомов тощакового гипогликемического синдрома отсутствует. В результате промежутков времени от клинической манифестации до постановки диагноза колеблется от 1,5 до 30 лет.

Д и а г н о с т и к а. Физические методы исследования в диагностике инсулиномы неинформативны, но их можно использовать для исключения симптоматической гипогликемии. С их помощью могут быть выявлены различные заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, а также внепанкреатические новообразования, сопровождающиеся гипогликемией.

Диагностика инсулиномы базируется на выявлении классической и патогномоничной для нее триады Уиппла:

- 1) возникновение приступов спонтанной гипогликемии натощак;
- 2) падение уровня глюкозы в крови ниже 2,5 ммоль/л во время приступа;
- 3) купирование приступа внутривенным введением глюкозы или приемом сахара *per os*.

У здорового человека 24–48-часовое голодание приводит к снижению уровня глюкозы в крови до нижней границы нормы. При этом отмечается характерное резкое снижение содержания инсулина в плазме крови вплоть до его полного исчезновения. У больных с инсулиномами гликогенолиз подавлен опухолевым инсулином, и, когда прекращается поступление глюкозы из ЖКТ в кровяное русло, создаются условия для развития гипогликемического приступа.

«Золотым стандартом» в диагностике инсулином является проба с трехдневным (72-часовым) голоданием, по сути провоцирующая триаду Уиппла. Проба проводится следующим образом. Время начала голодания отмечается как время последнего приема пищи. Допускается только употребление бескалорийных напитков, не содержащих кофеина. Кроме того, необходимо отменить все медикаменты, кроме назначенных по абсолютным показаниям. Во время бодрствования пациент должен сохранять обычную физическую активность. Исследование содержания глюкозы в крови, инсулина и С-пептида производится каждый раз одним и тем же методом. Принято считать, что более достоверно определение глюкозы в лабораторных условиях по сравнению с экспресс-методом при помощи глюкометра. Пробы крови (желательно полученные по катетеру, введенному в локтевую вену) берутся каждые 6 ч, а при снижении уровня глюкозы ниже 3,4 ммоль/л этот интервал сокращается до 30–60 мин. Голодание прекращается в том случае, если уровень глюкозы падает ниже 2,5 ммоль/л и при этом имеются симптомы гипогликемии, которые в дальнейшем купируются внутривенным введением глюкозы. Прекращение теста только при наличии низкого уровня глюкозы в крови при отсутствии гипогликемической симптоматики неправомерно и снижает диагностическую ценность пробы. Если у пациента в течение 72 ч отсутствуют симптомы гипогликемии и снижение глике-

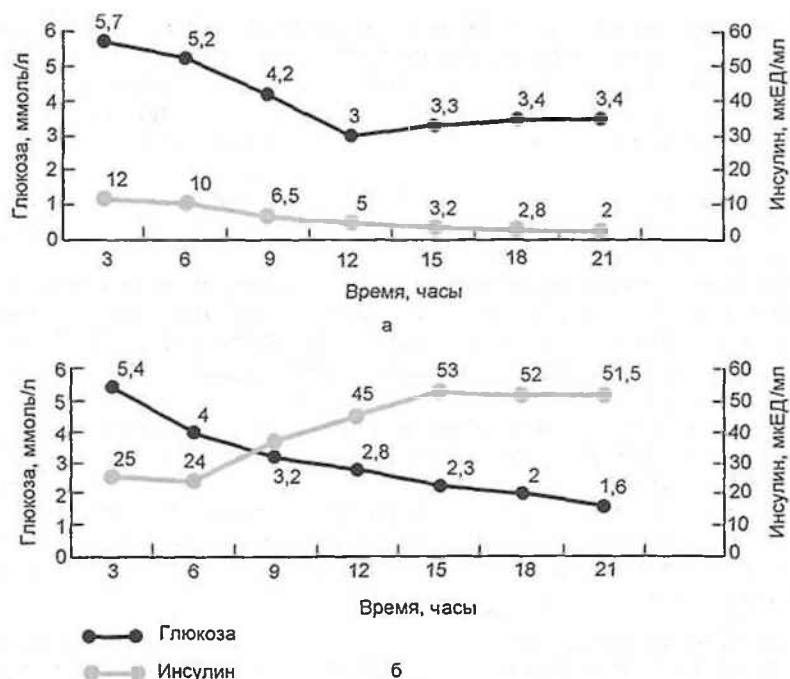


Рис. 13.4. Содержание глюкозы и инсулина в крови (проба с трехдневным голоданием).

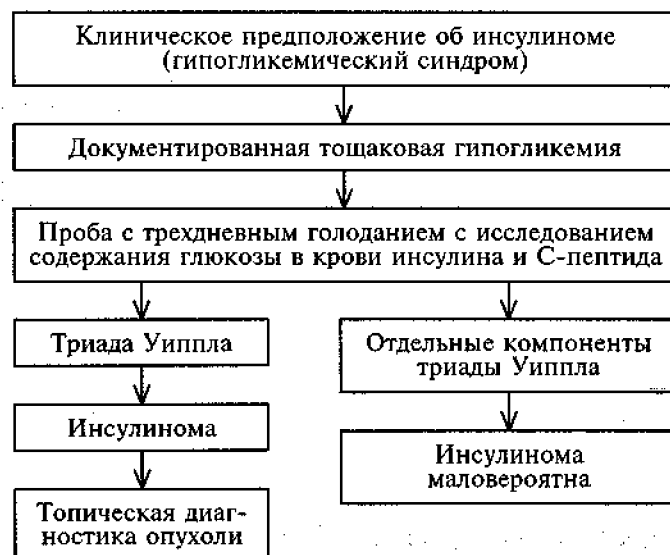
а — в норме; б — у больного с инсулиномой.

мии ниже 2,5 ммоль/л, проба прекращается и ее результаты расцениваются как отрицательные. В большинстве случаев у больных с инсулиномой гипогликемическое состояние с падением уровня глюкозы ниже 2,5 ммоль/л наблюдалось через 12—18 ч от начала теста (рис. 13.4). Как видно на рисунке, в норме после 12 ч голодания произошло значительное снижение уровня инсулина, а уровень глюкозы увеличился до 3,4 ммоль/л. При инсулиноме спустя 15—18 ч голодания уровень гликемии снизился до 2 ммоль/л, однако уровень инсулина продолжал нарастать на всем протяжении пробы, несмотря на развитие гипогликемического состояния.

Достаточно информативно, хотя и громоздко ЭЭГ-исследование в условиях гипогликемии. В начальных стадиях гипогликемии учащается α -ритм ЭЭГ, увеличивается амплитуда волн. По мере развития приступа, в период оглушенности, отмечаются урежение и снижение вольтажа α -волн. Появляются медленные Δ -волны, свидетельствующие о снижении уровня сознания. После введения больному 40 % раствора глюкозы α -ритм быстро восстанавливается.

Определение уровня иммунореактивного инсулина, несомненно, играет роль в дифференциальной диагностике гипогликемического синдрома, однако, как показала практика, далеко не во всех случаях с доказанной инсулиномой имеется значительное увеличение уровня инсулина. Только у $\frac{3}{4}$ обследованных пациентов уровень инсулина превышает нормальные значения в 2—4 раза. Более того, у ряда больных обнаружено снижение уровня инсулина ниже физиологического. Значительно информативнее рассматри-

Схема 13.2. Алгоритм диагностики инсулиномы



вать уровень инсулина совместно с соответствующим ему уровнем глюкозы в крови. На фоне пробы с голоданием можно увидеть сохранение относительно высокой концентрации инсулина, несмотря на снижающееся содержание глюкозы.

При положительной пробе с голоданием следующим этапом является топическая диагностика опухоли по описанным принципам (см. раздел 13.2). При дифференциальной диагностике следует учитывать, что чувствительность и специфичность правильно проведенной пробы с голоданием составляют 100 %, поэтому ее необходимо проводить при любом варианте тощачового гипогликемического синдрома. Исключив таким образом инсулиному (или большую опухоль с гипогликемическим синдромом), приступают к дифференциальной диагностике состояний, сопровождающихся функциональной формой гипогликемического синдрома (схема 13.2).

В качестве скрининга обязательно определение уровня С-пептида. Его низкий уровень (или даже полное отсутствие) характерен для искусственной гипогликемии, вызванной введением инсулина. Наиболее сложна диагностика искусственного гипогликемического синдрома, вызванного приемом препаратов сульфонилмочевины, поскольку в данном случае будет определяться высокий уровень С-пептида. При этом может помочь определение метаболитов препаратов сульфонилмочевины в моче.

Клинический пример

Больной И., 47 лет, поступил в клинику с подозрением на инсулиному. Пациент по профессии физик, до 1992 г. считал себя здоровым. Начиная примерно с этого времени стал отмечать утреннюю слабость, которая проходила через несколько минут после завтрака, а также эпизоды слабости, потливости, дрожи и сердцебиений в течение дня. До женитьбы в феврале 1995 г. проблема решалась частыми, на протяжении всего дня приемами пищи, в том числе поздним перед сном. По настоянию жены пациент изменил свои пищевые привычки и стал питаться 3 раза в день. Во время отпуска в июле 1996 г. пациент стал раньше ло-

житься спать, после чего 4—5 раз отмечались утренние сумеречные состояния с ретроградной амнезией. Жена пациента дважды отмечала фокальные эпилептические эпизоды с вовлечением обеих рук. На протяжении всего года больной постоянно опаздывал утром на работу, перестал справляться с обычными нагрузками, стал раздражительным, плаксивым. При обследовании в поликлинике по месту жительства была заподозрена эпилепсия, и пациент был направлен на МРТ головного мозга и электроэнцефалографию, которые не выявили никаких изменений. При рутинном биохимическом анализе крови, который был произведен через 5 ч после последнего приема пищи, была выявлена гипогликемия 2,2 ммоль/л при отсутствии у больного какой-либо симптоматики. Для дальнейшего обследования с подозрением на инсулиному пациент поступил в клинику эндокринологии. Была выяснена прибавка массы тела на 5 кг за последние 6 мес и частые эпизоды профузной потливости. Данные осмотра: без особенностей, лихорадка отсутствует, общее состояние удовлетворительное, АД — 110/80 мм рт.ст., пульс ритмичный, 84 уд/мин, ЧД — 16 в минуту. Неврологический статус без изменений, рутинные лабораторные показатели в пределах нормы. Проба с голоданием начата в 7 ч утра. В 10 ч уровень глюкозы составил 4,3 ммоль/л, спустя 5,5 ч после начала теста он был 2,2 ммоль/л, однако симптоматика отсутствовала. В 21.30, т.е. через 14,5 ч после последнего приема пищи, у пациента появились отчетливые нейрогликопенические симптомы (замедление мышления, значительное замедление счета), при этом уровень глюкозы был равен 1,8 ммоль/л, одновременно измеренный уровень инсулина составил 62,9 мкЕД/мл (норма 5—20 мкЕД/мл), а С-пептида 5,6 нг/мл (норма 0,5—2 нг/мл). Указанная симптоматика была купирована внутривенным введением 50 мл 40 % раствора глюкозы, после этого пациента накормили. При КТ и МТР патологических изменений поджелудочной железы и органов брюшной полости не выявлено. При эндоскопическом УЗИ обнаружено в области тела поджелудочной железы образование размером 0,8×1,6 см. Пациента направили в хирургическую клинику, где была успешно произведена энуклеация инсулиномы.

Лечение. В большинстве случаев при инсулиноме лечение сводится к удалению опухоли путем энуклеации (операция выбора), эксцизии или парциальной резекции ПЖЖ. Предоперационная подготовка направлена на обеспечение поддержания оптимального уровня гликемии. Интервал между приемами пищи не должен превышать 4—5 ч, пациента рекомендуется будить и кормить 1—2 раза ночью.

Несмотря на имеющиеся методы топической диагностики (см. раздел 13.2), нередко хирургу приходится рассчитывать лишь на свой опыт при тщательной ревизии ПЖЖ. Основанием для удаления инсулиномы путем резекции части ПЖЖ является значительный диаметр новообразования, занимающего большую часть поперечника органа, когда энуклеация узла может привести к некрозу дистальных отделов ПЖЖ. Резекции также подлежит участок железы, включающий новообразование с инфильтрирующим ростом. В послеоперационном периоде важное значение имеет профилактика послеоперационного панкреатита, который является наиболее частым осложнением после вмешательства на ПЖЖ. Наиболее эффективным препаратом является октреотид (сандостатин). Кроме того, используются цитостатики (5-фторурацил) и ингибиторы протеаз (трасилол, контрикал).

При невозможности удаления опухоли или при неэффективности оперативного лечения проводится симптоматическая терапия. Последняя направлена, во-первых, на купирование и профилактику гипогликемических состояний и, во-вторых, на стабилизацию роста самой опухоли и профилактику метастазирования.

Для профилактики гипогликемии в ряде случаев эффективным оказывается диазоксид (прогликем, гиперстат) в дозе 100—600 мг/сут, которая распределяется на 3—4 приема. Препарат при видимом эффекте применя-

ется годами. Из-за снижения экскреции натрия и воды его применение может привести к развитию отеочного синдрома, потому его рекомендуется комбинировать с мочегонными средствами. У части больных эффективным препаратом для профилактики гипогликемии оказывается октреотид (сандостатин) — аналог соматостатина длительного действия. Показанием для его применения являются злокачественные, метастатические инсулиномы, в отношении которых он обладает антипролиферативной противоопухолевой активностью. При невозможности стабилизировать рост опухоли и уровень глюкозы в крови октреотидом и его комбинацией с диазоксидом пациенту назначают химиотерапию. Для этого используют стрептозотоцин, вызывающий избирательную деструкцию островков Лангерганса. К препарату чувствительны около 60 % злокачественных инсулином. Курсовая доза составляет 30 г (по 2 г/сут внутривенно струйно). Наиболее частыми осложнениями являются поражение почек, печени, гипохромная анемия, диспепсические явления. Эффективна комбинация стрептозотоцина с доксорубицином и 5-фторурацилом.

13.3.2. Гиперплазия островков поджелудочной железы

Под этим термином, как правило, понимают два клинически схожих, но пато- и морфогенетически различающихся заболевания — незидиобластоз и микроаденоматоз островков Лангерганса.

Незидиобласты представляют собой полипотентные стволовые клетки протокового эпителия ПЖЖ. Незидиобластоз — диффузная или диссеминированная пролиферация островковых клеток с элементами трансформации протокового эпителия в β -клетки. Помимо гиперплазии β -клеток, при этом часто обнаруживается увеличение числа α -, δ - и PP-клеток. Гистологически незидиобластоз характеризуется:

- увеличением числа островковых клеток и/или их размеров вплоть до формирования гигантских островков;
- нечетким отграничением островков от экзокринной части железы, характеризующимся проникновением экзокринной ткани между мелкими эндокринными клеточными комплексами;
- дуктоинсулярной трансформацией и пролиферацией.

Этиология и патогенез. Этиология незидиобластоза неизвестна. Предполагаются компенсаторные нарушения механизма деления β -клеток (например, при хроническом панкреатите, у детей, рожденных от матерей с плохо компенсированным сахарным диабетом), снижение чувствительности островковых клеток к соматостатину. В отличие от секреции при инсулиноме, секреция инсулина при незидиобластозе не полностью автономна: можно обнаружить некоторое снижение секреции С-пептида в ответ на экзогенное введение инсулина.

Незидиобластоз — крайне редкая патология — составляет не более 1,5 % случаев органического гиперинсулинизма. Встречается преимущественно у детей, описаны семейные формы. Принципиальным для диагностики фактом является то, что незидиобластоз редко встречается в изолированном виде. В большинстве случаев он сочетается с синдромом Золлингера—Эллисона, хроническим панкреатитом, кистозным фиброзом, является одним из компонентов синдрома МЭН-1.

В противоположность этому микроаденоматоз β -клеток — особая форма островково-клеточных аденом, т.е. это не дуктоинсулярная транс-

формация и гиперплазия, а множественные мелкие аденомы (инсулиномы). Микроаденоматоз, как правило, развивается при синдроме МЭН-1.

Клиническая картина. Различить эти два заболевания можно только гистологически. Клинически они проявляются органическим, тощаковым гипогликемическим синдромом, который ничем не отличается от такового при инсулиноме. Предположить наличие незидиобластоза или микроаденоматоза можно при обнаружении синдрома органического гиперинсулинизма при МЭН-1.

Диагностика. При доказанном органическом гиперинсулинизме в 5—15 % случаев как пред-, так и интраоперационная топическая диагностика любыми из имеющихся методов оказывается безуспешной. Косвенно о полифокальном поражении ПЖЖ может свидетельствовать одинаково высокий уровень инсулина в большинстве проб крови, оттекающей от ПЖЖ. В этой ситуации необходима биопсия ПЖЖ со срочным гистологическим исследованием материала.

Лечение. При установлении в этой ситуации диагноза незидиобластоза или микроаденоматоза производится резекция 70—80 % ПЖЖ. При незидиобластозе у детей резецируется 95 % ПЖЖ. Закономерным следствием слепой резекции «наиболее подозрительного» участка без срочного гистологического исследования является рецидив гипогликемического синдрома. Так, имеются описания случаев, когда при незидиобластозе производилось по 3—5 повторных операций на ПЖЖ, которые сами по себе имеют высокий риск развития панкреатита. Имеются сообщения об эффективности длительного, многолетнего лечения октреотидом незидиобластоза у детей.

13.3.3. Постпрандиальный гипогликемический синдром

Из практических соображений этим термином целесообразно обозначать доказанный лабораторно гипогликемический синдром, возникающий после еды у пациентов при отрицательной пробе с трехдневным голоданием. Лишь в этом случае можно приступать к дифференциальной диагностике его многочисленных причин. При уже диагностированном основном заболевании (почечная, печеночная недостаточность, аддисонова болезнь, состояние после резекции желудка) интерпретация гипогликемических состояний трудностей, как правило, не вызывает. Следует отметить, что среди указанных заболеваний гипогликемия исключительно редко оказывается первым и/или наиболее манифестным проявлением.

В наиболее яркой, легко объяснимой и моделируемой форме **постпрандиальный гипогликемический синдром** развивается после операций на желудке и тонкой кишке. При этом выброс инсулина в ответ на значительную и нефизиологически быстро развивающуюся постабсорбционную гипергликемию запаздывает, приходясь на уже сниженный по инсулиннезависимым механизмам уровень гликемии. Патологическую роль, несомненно, играет не только нарушение пассажа пищи по ЖКТ, но и рассогласование секреции гастроинтестинальных гормонов в ответ на пищевое раздражение. Аналогичный механизм развития умеренно выраженной гипогликемии с соответствующей симптоматикой отмечается и у здоровых людей после приема большого количества рафинированных легкоусвояемых углеводов.

Идиопатический постпрандиальный гипогликемический синдром (т.е. возникающий без видимых причин) приобретает клиническое значение, если он развивается при приеме обычной пищи. Указанный диагноз может быть

установлен при обнаружении у пациента триады Уиппла после приема привычной для него пищи (тест со смешанной пищей). Нагрузка чистой глюкозой (оральный глюкозотолерантный тест) диагностического значения в данном случае не имеет. После приема пищи неспецифические, как правило, адренергические симптомы, аналогичные таковым при гипогликемическом синдроме, могут развиваться и не как следствие гипогликемии, а по другим невыясненным механизмам. Этот феномен, при котором не удается выявить гипогликемию, проводя тест со смешанной пищей, обозначается как идиопатический постпрандиальный (негипогликемический) синдром.

Гипогликемический синдром может иметь и аутоиммунный генез. Наиболее изученным (около 300 случаев) на сегодняшний день является *аутоиммунный инсулиновый синдром* (болезнь Хирата), который характеризуется сочетанием рецидивирующих гипогликемических состояний, выраженной (не менее 100 мЕД/мл) гиперинсулинемии и высоким титром аутоантител к инсулину, при отсутствии в анамнезе экзогенного введения инсулина. Гипогликемия, как правило, носит постпрандиальный характер. При оральном глюкозотолерантном тесте у пациентов определяется нарушение толерантности к углеводам, а в анамнезе часто имеются указания на длительный прием препаратов, содержащих сульфгидрильную группу (анальгин, тиамазол, пеницилламин) или сопутствующие аутоиммунные заболевания. После нагрузки углеводами высокая инсулинсвязывающая активность плазмы обуславливает предотвращение необходимого увеличения уровня свободного, биологически активного инсулина. На утилизацию глюкозы расходуется оставшийся несвязанным инсулин — его концентрация падает; соответственно снижается и уровень гликемии. В результате этого практически весь инсулин плазмы оказывается в связанном антителами состоянии. Такой дисбаланс пулов связанного и несвязанного антителами инсулина приводит к диссоциации определенной части комплексов инсулин-аутоантитело. Концентрация свободного инсулина возрастает, но на этот раз уже не адекватно снизившемуся через 3—5 ч после еды уровню глюкозы. Развивается реактивная гипогликемия со всей присущей ей симптоматикой. Заболевание в большинстве случаев течет доброкачественно и самостоятельно проходит в течение нескольких месяцев.

Помимо всех тех вариантов гипогликемического синдрома, которые были описаны для взрослых, существует ряд форм, характерных для детского возраста.

Неонатальная гипогликемия развивается в первые 72 ч жизни младенца и в большинстве случаев является результатом транзиторного гиперинсулинизма. Последний наиболее характерен для детей, рожденных матерями с плохо компенсировавшимся на протяжении беременности сахарным диабетом. Гиперинсулинемия является реактивной, развивающейся в ответ на постоянно высокий уровень глюкозы, которая беспрепятственно проникает через плацентарный барьер. У таких детей чаще встречается незидиобластоз, который может явиться причиной развития органического гипогликемического синдрома и в более позднем возрасте. Кроме того, неонатальный гипогликемический синдром встречается при гемолитической болезни новорожденных, синдроме Беквита—Видемана, приеме беременной сахароснижающих препаратов. Следует учитывать, что у здоровых доношенных новорожденных уровень глюкозы, при котором развивается гипогликемическая симптоматика, составляет только 1,7 ммоль/л, а у недоношенных — 1,1 ммоль/л.

Гипогликемический синдром может развиваться при большинстве *гликогенозов*.

Кетогенная гипогликемия возникает у детей между 2 и 5 годами и самостоятельно проходит не позднее 10-го года жизни. Характерным для этого редкого и доброкачественно текущего заболевания является гипогликемический синдром, развивающийся через 8—16 ч после еды и сочетающийся с преходящими гиперкетонемией, гипоинсулинемией и гипоаланинемией. Патогенез, скорее всего, включает в себя нарушение мобилизации важнейшего субстрата глюконеогенеза аланина из мышц, что на фоне голодания приводит к гипогликемии с развитием компенсаторного кетоза. Для предупреждения указанных состояний оказывается достаточным сокращение промежутков между приемами пищи, особенно ночных.

Л е ч е н и е. Этиотропное лечение при функциональном гиперинсулизме зависит от основного заболевания, при котором развивается гипогликемический синдром. Такая, по сути симптоматическая гипогликемия специального лечения, как правило, не требует. При различных вариантах функционального постпрандиального гипогликемического синдрома и при аутоиммунном инсулиновом синдроме, как правило, эффективны назначение дробного питания с ограничением легкоусвояемых углеводов и крепких алкогольных напитков и введение в рацион большего количества клетчатки. Эффективным может оказаться назначение ингибитора кишечных α -гликозидаз акарбозы (глюкобай).

13.4. Гастронома (синдром Золлингера—Эллисона)

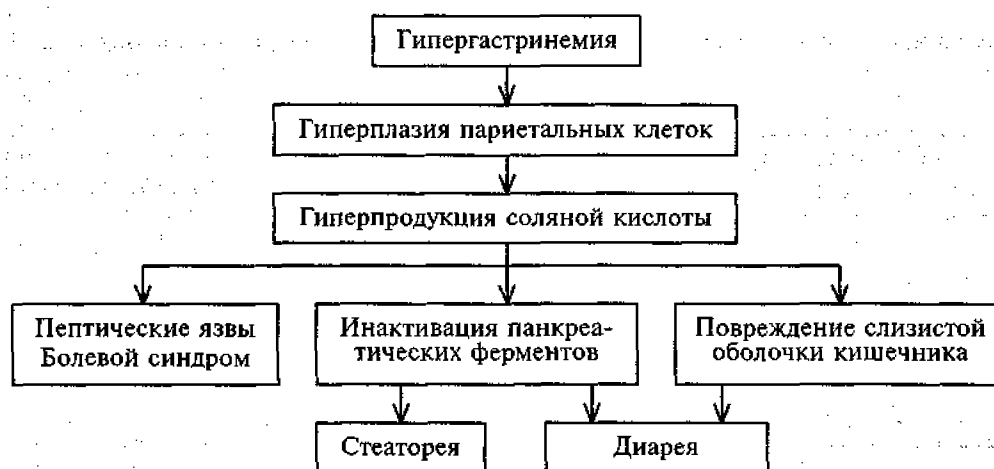
Гастронома — гастринпродуцирующая опухоль, клинически проявляющаяся триадой, описанной в 1955 г. Р. Золлингером и Е. Эллисоном:

- выраженная гиперсекреция соляной кислоты париетальными клетками слизистой желудка;
- рецидивирующие пептические язвы;
- неинсулинпродуцирующая опухоль ПЖЖ.

Гастронома — в 90 % случаев злокачественная метастатическая опухоль, чаще (80 %) расположена в ПЖЖ, значительно реже — в стенке двенадцатиперстной кишки (15 %) и антральном отделе желудка, крайне редко (5 %) — экстраинтестинально (сальник, яичники, билиарная система). Гастронома — редкое заболевание, встречается у 1 % больных с пептическими язвами. Частота новых случаев составляет 0,5 на 1 млн в год, чаще (в 60 % случаев) страдают мужчины. В 25 % случаев гастронома встречается в рамках синдрома МЭН-1. Гистологически гастриномы классифицируются по Капелле (см. раздел 13.2). Иммуногистохимически было показано, что $\frac{1}{3}$ гастрином обладает мультигормональной секрецией (панкреатический полипептид, инсулин, глюкагон).

П а т о г е н е з. В основе патогенеза синдрома Золлингера—Эллисона лежит неконтролируемая продукция гастриномой опухоли. Опухолевые гастринпродуцирующие клетки отличаются от нормальных антральных отсутствием способности накапливать синтезируемый гормон. Гастриномы редко имеют массу более 1 г, что значительно меньше суммарного объема антральных гастринпродуцирующих клеток. Базальный уровень гастрина у пациентов с синдромом Золлингера—Эллисона превышает таковой у здоровых людей и больных язвенной болезнью в тысячи раз. Гипергастринемия приводит к гиперстимуляции, гиперплазии париетальных клеток и значительному увеличению продукции соляной кислоты, которая обуславливает появление большинства симптомов (схема 13.3).

С х е м а 13.3. Патогенез клинических проявлений гастриномы



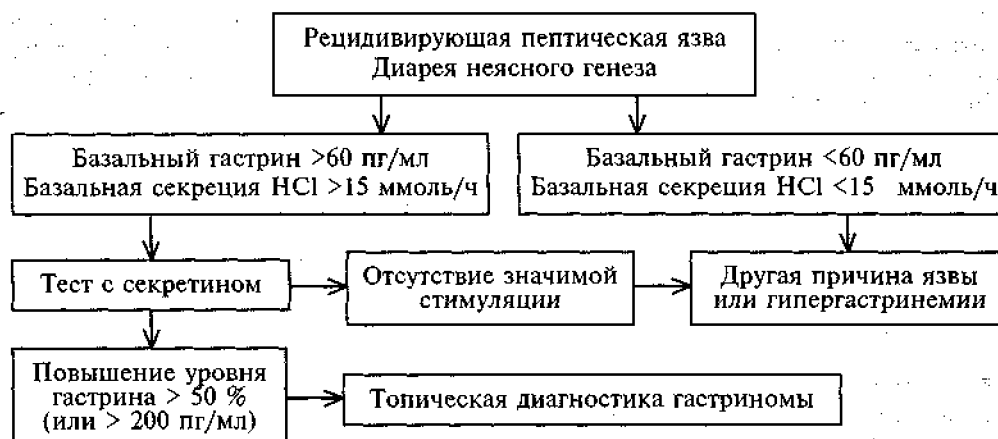
Клиническая картина. В 93 % случаев на первый план в клинической картине выступает пептическая язва, рефрактерная к обычной терапии. При этом только в 26 % случаев она локализуется атипично (кардия, дистальный отдел двенадцатиперстной кишки, проксимальная часть тощей кишки). В большинстве случаев язва располагается в типичном месте — в луковице двенадцатиперстной кишки. В 10 % случаев язвы множественные. Диарея и стеаторея встречаются примерно в 50 % случаев. Поскольку каждая 4-я гастринома встречается при синдроме МЭН-1, необходимо исключать синдром Золлингера—Эллисона у пациентов с гиперпаратиреозом. Следует иметь в виду, что при последнем также встречаются пептические язвы, но гипергастринемия отсутствует.

Диагностика. Основным диагностическим критерием гастриномы является повышенный как минимум в 3 раза (норма <60 пг/мл) уровень гастрина, который должен исследоваться в разные дни. Гипергастринемия определяется также у пациентов с хроническим атрофическим гастритом, после резекции желудка с сохранением антрального отдела, после ваготомии, при стенозе привратника, почечной недостаточности, медикаментозном подавлении секреции желудка. Диагноз гастриномы подтверждается при позитивных результатах теста с секретинном, при котором уровень гастрин повышается более чем на 50 % или более 200 пг/мл после внутривенного введения серотонина в дозе 2 ЕД/кг. Анализ желудочной секреции является обязательным. Повышение базального уровня секреции соляной кислоты при интактном желудке более 15 ммоль/ч, а при резецированном более 5 ммоль/ч является серьезным признаком гастриномы. Ингибиторы протонной помпы (омепразол) должны отменяться за 7 дней до анализа желудочной секреции, заменяясь короткодействующими блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов, которые отменяются за 12 ч до проведения теста (схема 13.4).

Топическая диагностика опухоли построена на принципах, описанных в разделе 13.2.

Лечение. При солитарной доброкачественной гастриноме показана энуклеация опухоли. При гастриномах, встречающихся спорадически, максимально возможное число радикальных операций составляет около 30 %.

Схема 13.4. Алгоритм диагностики синдрома Золлингера—Эллисона



При гастриномах в рамках синдрома МЭН-1 эта цифра еще меньше. Средняя 5-летняя выживаемость среди пациентов с радикально резецированными гастриномами составляет 90 %, 5-летняя выживаемость всех больных с гастриномами в среднем составляет от 62 до 75 %, 10-летняя — 47—53 %. При обнаружении метастазов 5-летняя выживаемость снижается до 20 %. Причиной смерти в 57 % случаев является опухолевая прогрессия. Согласно последним исследованиям, лучший прогноз оперативного излечения (по сравнению с панкреатическими гастриномами) имеют неметастазировавшие гастриномы, локализованные в стенке двенадцатиперстной кишки. Экстрапанкреатические опухоли часто обнаруживаются только во время операции. При неоперабельных опухолях вмешательства с целью панкреатодуоденальной резекции не производится. Слепая дистальная резекция ПЖЖ при подозрении на гастриному не показана, поскольку 70—80 % гастрином локализовано либо в головке ПЖЖ, либо экстрапанкреатически. Если после тщательного интраоперационного обследования, включая интраоперационное УЗИ и диафаноскопию двенадцатиперстной кишки, обнаружить опухоль все-таки не удастся, больному показано только медикаментозное лечение.

Препаратом выбора антипролиферативной терапии при злокачественных гастриномах является октреотид. При неэффективности монотерапии дополнительно назначается α -интерферон (интрон). При невозможности контролировать опухолевый рост этой комбинацией назначают химиотерапию (стрептозотцин, доксорубин и 5-фторурацил). Для симптоматической терапии при язвах и диарее эффективны сильные, подавляющие кислотопродукцию препараты, такие как блокаторы протонной помпы (омепразол) и H_2 -гистаминовых рецепторов (ранитидин, фамотидин). С введением в практику омепразола отпала необходимость выполнения тотальной гастрэктомии, применявшейся ранее. Доза омепразола должна быть подобрана таким образом, чтобы перед очередным приемом препарата базальный уровень секреции составлял у пациентов с интактным желудком не более 10 ммоль/ч, а у пациентов с частично резецированным желудком — ниже 5 ммоль/ч. Этого можно достичь однократным утренним назначением омепразола в дозе 40—80 мг. Реже приходится назначать препарат 2 раза в день.

13.5. Глюкагонома

Глюкагонома — редкая островково-клеточная опухоль, локализующаяся, как правило, в хвосте ПЖЖ. В противоположность инсулиномам, на момент диагностики глюкагономы, как правило, превышают в диаметре 5 см, при этом в 80 % случаев имеются метастазы. Таким образом, больших проблем при топической диагностике глюкагоном, как правило, не бывает. Мультицентрические опухоли обнаруживаются в 10—12 % случаев.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. Примерно в 60 % случаев при глюкагономе имеется типичная симптоматика (глюкагонома-синдром). Основными симптомами являются некротическая мигрирующая эритема со вторичным буллезным дерматитом, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет, анемия и потеря массы тела. Гипергликемия — результат усиленного печеночного глюконеогенеза и гликолиза. Развитие некротической мигрирующей эритемы связывают с нарушением обмена аминокислот. Анорексия как ведущий симптом встречается у 60—90 % пациентов независимо от величины опухоли и наличия метастазов. У трети больных развиваются тромбоэмболические осложнения с образованием венозных тромбов (20 %) и легочной эмболией (12 %). В 60 % случаев наблюдается нормоцитарная, нормохромная анемия. В противоположность другим эндокринным опухолям ПЖЖ и ЖКТ, боли в животе и диарея встречаются редко — примерно в 10 % случаев. Около половины (40—50 %) глюкагонпродуцирующих опухолей протекает бессимптомно и обнаруживается при целенаправленном обследовании больных с подозрением на наличие синдрома МЭН-1.

Глюкагоному следует предполагать у пациентов, страдающих инсулин-независимым сахарным диабетом с относительно легким течением, теряющих, несмотря на это, массу тела и имеющих дерматит. При УЗИ или КТ у них определяется опухоль ПЖЖ и/или ее печеночные метастазы.

При лабораторном исследовании у 80 % пациентов плазменный уровень глюкагона превышает норму в 5—10 раз. Уровень глюкагона более 1000 пг/мл (норма <200 пг/мл) считается патогномичным для глюкагономы. В 80 % случаев при глюкагонома-синдроме при лабораторном исследовании определяется гипоаминоацидемия. При дифференциальной диагностике следует учесть, что повышение уровня глюкагона до 400 пг/мл наблюдается при хронической почечной и печеночной недостаточности, остром панкреатите, сепсисе, акромегалии, синдроме Кушинга, длительном голодании и семейной форме доброкачественной гиперглюкагонемии.

Л е ч е н и е. На момент диагностики развернутого глюкагонома-синдрома радикальное оперативное вмешательство, как правило, уже невозможно. Антипролиферативная терапия, как и при карциноидном синдроме (см. далее), строится по ступенчатому принципу. На первом этапе назначается октреотид (сандостатин), при недостаточном эффекте к нему добавляется α -интерферон (интрон). При дальнейшем прогрессировании опухолевого процесса назначается полихимиотерапия. Подавления опухолевой гиперсекреции глюкагона удается достичь при назначении октреотида.

13.6. Випома (синдром Вернера—Моррисона)

Синдром Вернера—Моррисона (син.: WDHN-синдром от англ. watery diarrhea, hypokalemia, hypochlorhydria; синдром панкреатической холеры) обусловлен гиперсекрецией вазоактивного интестинального пептида (ВИП) эндокринными опухолями поджелудочной железы (90 %) или ган-

глионейробластомами (10 %). Випомы, как правило, представляют собой солитарные, крупные опухоли, чаще располагающиеся в хвосте поджелудочной железы. На момент диагностики в 60—80 % случаев они уже имеют метастазы.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а . ВИП стимулирует интестинальную секрецию электролитов и жидкости, имеет вазодилататорный эффект, ингибирует секрецию соляной кислоты в желудке. Випома клинически манифестирует сочетанием облигатных симптомов: тяжелой секреторной диареей, гипокалиемией, гипо- или ахлоргидрией, дегидратацией и потерей массы тела. Диарея носит угрожающий для жизни характер (панкреатическая холера). Объем стула менее 700 г в день практически исключает диагноз синдрома Вернера—Моррисона. Половина пациентов сообщают о схваткообразных болях в животе, в 20 % случаев отмечаются приливы в области лица и верхней половины туловища, аналогичные таковым при карциноидном синдроме.

Топическая диагностика, так же как и в случае глюкагономы, больших сложностей не представляет.

Л е ч е н и е . Радикальное оперативное лечение, как правило, невозможно. Противоопухолевая терапия строится по тем же принципам, что и при глюкагономе и карциноидном синдроме (октреотид, α -интерферон, химиотерапия). Уменьшения диареи ранее в какой-то степени удавалось добиться с помощью карбоната лития и индометацина. В настоящее время наиболее эффективным средством антипролиферативной терапии является октреотид, который оказывает тормозящее действие как на опухолевую секрецию, так непосредственно на интестинальную секрецию воды и электролитов.

13.7. Карциноидный синдром

Карциноидный синдром — клинический симптомокомплекс, связанный с ростом и гормонопродукцией опухолей, происходящих из энтерохромаффинных клеток. Следует различать понятия «карциноидный синдром» и «карциноид». Термин «карциноид» (от *carcino* — раковый, *aid* — мелкий, подобный) впервые был предложен в 1907 г. С.Оберндорфером для обозначения хорошо дифференцированных, «полузлокачественных» опухолей энтерохромаффинной ткани в отличие от агрессивно растущих аденокарцином. В широком смысле под карциноидами понимают все эндокринные опухоли ПЖЖ и ЖКТ (аудомы), как функционально активные (инсулинома, глюкагонома, випома и др.), так и протекающие без синдрома гиперсекреции гормонов. В отечественной литературе распространена более узкая и удобная трактовка этого понятия (которой мы будем придерживаться в дальнейшем): карциноид — опухоль, вызывающая карциноидный синдром.

К л а с с и ф и к а ц и я . Гистологически, а также по набору продуцируемых гормонов и степени злокачественности карциноидные опухоли значительно варьируют в зависимости от их локализации. В связи с этим определенное клиническое значение имеет морфогенетическая классификация, согласно которой карциноидные опухоли подразделяются на происходящие из переднего, среднего и заднего отделов первичной эмбриональной кишки (табл. 13.8).

Для морфологической характеристики карциноидов, кроме того, широко применяется классификация Капеллы (см. раздел 13.2).

Таблица 13.8. Морфогенетическая классификация нейроэндокринных опухолей (карциноидов) [Williams E.D., Sandler M., 1963]

Отдел первичной кишки	Локализация карциноидной опухоли	Иммуно-гистохимические маркеры	Симптоматика
Передне-кишечный карциноид	Респираторный тракт	5-Гидрокситриптофан, гормоны аденогипофиза, нейропептиды	Карциноидный синдром, синдром Кушинга
	Желудок, двенадцатиперстная кишка	Желудочно-кишечные пептиды, серотонин, гистамин	Карциноидный синдром, гиперсекреция соляной кислоты в желудке, диарея, диабет, синдром Кушинга
Средне-кишечный карциноид	Тонкая кишка, червеобразный отросток, правая часть ободочной кишки	Серотонин, пептиды группы тахикинина	Карциноидный синдром, гормонально-неактивные опухоли
Задне-кишечный карциноид	Левая часть ободочной кишки, прямая кишка	Желудочно-кишечные пептиды	Гормонально-неактивные опухоли

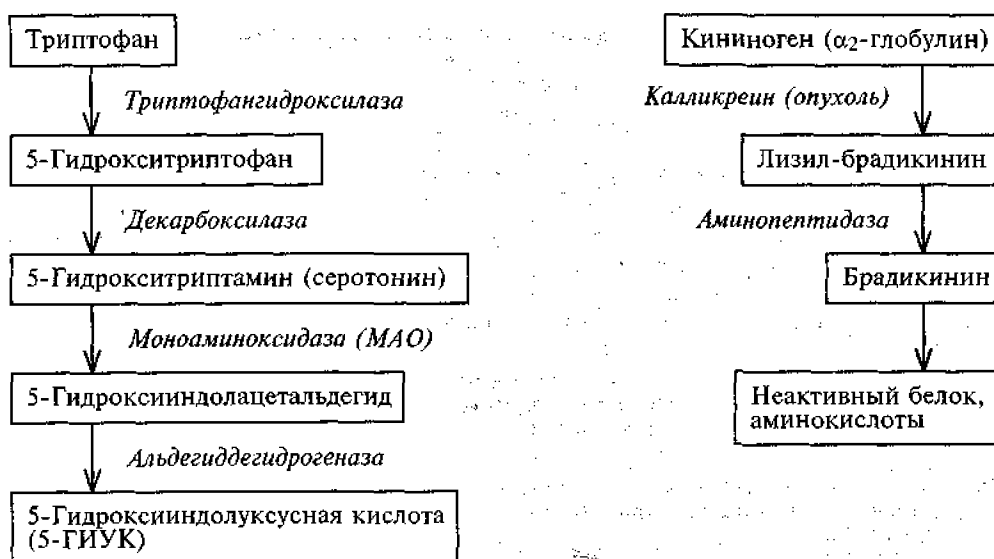
Большая часть симптомов карциноидного синдрома обусловлена гиперсекрецией опухолью таких веществ, как 5-гидрокситриптами́н (серотонин), кинины, гистамин, катехоламины и простагландины. Классическим и наиболее постоянным биохимическим маркером карциноидного синдрома является серотонин. По своему ферментному набору карциноидные опухоли закономерно варьируют: так, в опухолях, происходящих из передней кишки (бронхи, желудок), снижена активность триптофангидроксилазы, вследствие чего они в основном вырабатывают не серотонин, а 5-гидрокситриптофан. Основным экскретируемым метаболитом биогенных аминов является 5-гидроксииндолуксусная кислота (5-ГИУК) (схема 13.5).

П а т о г е н е з. Патогенез отдельных клинических проявлений карциноидного синдрома представлен в табл. 13.9.

Таблица 13.9. Патогенез отдельных клинических проявлений карциноидного синдрома

Продукты опухолевой секреции	Симптомы
Серотонин, брадикинин, тахикинины	Диарея, кишечная гипермоторность, схваткообразные боли в животе, тошнота, рвота Распространенный фиброз (эндокард, брыжейка, ретроперитонеальная клетчатка) Бронхоконстрикция Вторичный гиперальдостеронизм
Гистамин, катехоламины, простагландины	Приливы, тахикардия, гипотензия, симпатоадреналовая симптоматика

Схема 13.5. Синтез и распад серотонина и брадикинина



Клиническая картина. Карциноидный синдром проявляется многочисленной клинической симптоматикой: прежде всего диареей, болями в животе, отрыжкой, приливами, телеангиэктазиями, цианозом, бронхоспазмом, диспноэ, поражением сердечных клапанов (с развитием сердечной недостаточности), в редких случаях брыжеечным и ретроперитонеальным фиброзом (с явлениями кишечной непроходимости и обструкции мочеточников), а также ростом и метастазированием опухоли.

Классическая клиническая картина карциноидного синдрома развивается при кишечном карциноиде, на долю которого приходится более 90 % всех энтерохромаффинных опухолей.

Наиболее часто кишечный карциноид локализуется в терминальном отделе подвздошной кишки, червеобразном отростке, прямой кишке, реже толстой кишке, желудке, поджелудочной железе, дивертикуле Меккеля (табл. 13.10). Важно понимать, что развернутая симптоматика карциноидного синдрома при кишечном карциноиде соответствует поздней стадии опухолевого процесса и метастатическому поражению печени. Первичная опухоль, как правило, имеет небольшие размеры, и секретируемые ею продукты, попадая в печень, полностью инактивируются. Метастатический процесс всегда поражает печень, а часто (даже в поздних стадиях) только печень, при этом метастазы по закону опухолевой прогрессии значительно более крупные и злокачественные. Когда печень перестает справляться с массивной опухолевой секрецией, ее продукты начинают поступать в системный кровоток, и только тогда появляется симптоматика карциноидного синдрома. Точно так же, механически, объясняется преимущественное поражение при кишечном карциноиде эндокарда правых отделов сердца, куда кровь из пораженной печени поступает по нижней полой вене. Фиброз эндокарда левых отделов сердца если и успевает развиваться, то в поздних стадиях.

Чаще всего карциноидный синдром манифестирует дрожью, опуханием лица, умеренной или резко выраженной диареей, болями в животе, тенезмами. Позднее присоединяются слабость и тошнота. Боли в животе могут

Т а б л и ц а 13.10. Локализация и симптоматика энтерохромаффинных опухолей

Локализация опухоли	Доля от всех энтерохромаффинных опухолей, %	Доля опухолей, имеющих метастазы на момент постановки диагноза, %	Доля опухолей, протекающих с карциноидным синдромом, %
Пищевод	0,03	—	0
Желудок	2	23	6
Двенадцатиперстная кишка	5	20	3
Дивертикул Меккеля	1	19	2
Червеобразный отросток	45	2	4
Тонкая кишка	28	2	4
Толстая кишка	2	60	4
Прямая кишка	16	18	1
Яичники	1	6	12
Желчные пути	0,3	30	0
Поджелудочная железа	0,005	—	1

быть связаны с усиленной перистальтикой кишечника, пептическими нарушениями, механическим илеусом, печеночными метастазами. У части пациентов заболевание начинается с классических вазомоторных симптомов: эпизодов цианотических или ярко-красных приливов к лицу, рукам и груди. Приливы могут быть спровоцированы физической нагрузкой, алкоголем или такими продуктами, как сыр, копченые колбасы, крепкий черный кофе. Приливы могут повторяться в течение дня, длятся обычно несколько минут, сопровождаясь сильной потливостью. Пациенты жалуются при этом на чувство жара, сердцебиение и дрожь. У некоторых больных может быть сильное слезо- и слюноотечение. На этом фоне могут наблюдаться выраженная артериальная гипотензия, затруднение дыхания, отрыжка, диарея. При таких тяжелых, хронически протекающих приливах кожа лица и верхней половины туловища постепенно приобретает стойкий красно-синюшный оттенок, появляются телеангиэктазии (рис. 13.5). Астматический синдром имеет место в 8—15 % случаев. Реже встречаются жалобы на сильный генерализованный зуд. У пациентов часто значительно снижается масса тела. При физическом обследова-

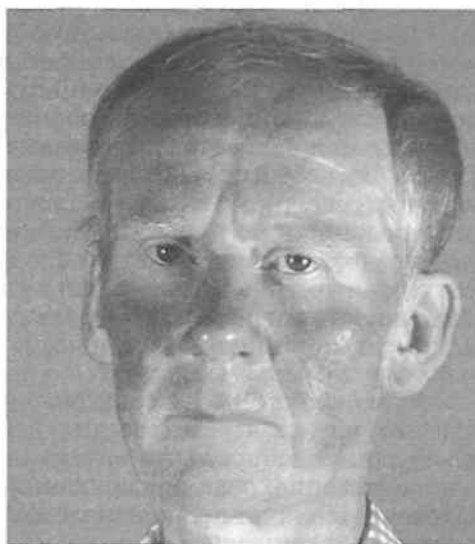


Рис. 13.5. Изменение цвета лица больного во время приливов при карциноидном синдроме.

нии больного определяются усиленная перистальтика кишечника, увеличенная узловатая печень, прекардиальные шумы. В далеко зашедших стадиях процесса определяются симптомы мальабсорбции.

При карциноиде желудка приливы представляют собой ярко-красные пятна на лице и верхней половины туловища с четкой границей. Эти изменения обусловлены избыточной секрецией гистамина, с которой, кроме того, связаны выраженная желудочная гиперсекреция и часто наблюдаемые пептические язвы. В связи с описанными биохимическими особенностями опухоли, помимо гипергастринемии, определяется высокий уровень 5-гидрокситриптофана. Диарея и изменения деятельности сердца наблюдаются реже.

Бронхиальный карциноид характеризуется особенно драматическим клиническим течением. Во время эпизода прилива кожа на длительный срок приобретает ливидно-красный (синюшно-бледный, свинцово-синий) цвет. Прилив может продолжаться 3—4 дня, сопровождаясь при этом нарушением сознания, дрожью рук, чувством страха, подъемом температуры, отеком лица, слюно- и слезотечением, выделениями из носа. Рвота и диарея во время прилива часто отсутствуют, однако наблюдаются тяжелые гипотонические состояния, олигурия, недостаточность левого желудочка сердца. Описаны сочетания бронхиального карциноида с синдромом Кушинга, а также его развитие при синдроме МЭН. Кроме гиперпродукции серотонина, при бронхиальном карциноиде определяется высокий уровень 5-гидрокситриптофана. С симптоматикой типичного карциноидного синдрома могут протекать медуллярный рак щитовидной железы, тератома яичника.

Принципиальное отличие внекишечного карциноида от кишечных форм заключается в том, что продукты опухолевой секреции попадают непосредственно в системный кровоток, а не в портальную систему. Таким образом, в этих случаях симптоматика карциноидного синдрома может развиваться еще в ранних стадиях опухолевого процесса, когда радикальная операция еще возможна.

Течение карциноидных опухолей во многом зависит от локализации процесса. Относительно хороший прогноз при карциноиде червеобразного отростка связан с тем, что рост опухоли быстро приводит к развитию симптомов острого аппендицита, по поводу которого пациента оперируют, а обнаружив при лапаротомии еще маленькую опухоль, расширяют объем операции. Для абдоминальных карциноидных опухолей характерно постепенное прогрессирующее течение: вначале местный рост опухоли, затем метастазирование в регионарные лимфатические узлы и в печень. Карциноидные опухоли значительно менее агрессивны, чем аденокарциномы: так, нередко при установленных печеночных метастазах даже без лечения продолжительность жизни может составить до 5—10 лет. Бронхиальный карциноид имеет отчетливо более плохой прогноз, рано метастазируя в печень, кости, кожу и головной мозг.

У пациентов с развернутой симптоматикой карциноидного синдрома диагноз представляется весьма вероятным. Для подтверждения диагноза необходимо лабораторно-инструментальное исследование. Метастатическое поражение печени верифицируется с помощью прицельной тонкоигольной биопсии под контролем УЗИ или КТ. Достаточно часто встает вопрос о поиске первичной опухоли, которая обычно имеет очень маленькие размеры. Большую ценность для топической диагностики опухоли, оценки распространенности метастатического поражения и, таким образом, для разработки тактики лечения, а также для оценки его эффективности имеет

сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов с меченным радиоактивным индием октреотидом — аналогом соматостатина.

Основным диагностическим маркером при карциноидном синдроме является метаболит серотонина — 5-гидроксииндолуксусная кислота (5-ГИУК), определяемая в суточной моче. Специфичность и чувствительность теста составляют 90 % при достаточно простой его постановке. Экскрецию 5-ГИУК необходимо исследовать 3 раза в разные, не следующие друг за другом дни. Тест считается положительным, если за сутки выделилось более 30 мг 5-ГИУК. Диагностическую ценность теста снижает употребление накануне производных фенаcetина, а также бананов, ананасов, лесных орехов, авокадо, помидоров, слив. Одновременно в плазме определяется повышенный уровень серотонина. Бронхиальный и желудочный карциноид продуцирует 5-гидрокситриптофан, который в печени превращается в серотонин. Поэтому для диагностики решающим оказывается определение в моче серотонина и гистамина. Провокационные тесты, вызывающие приливы, такие как алкогольный и норадреналиновый, из-за возможных неблагоприятных последствий в настоящее время практически не проводятся.

Клинические синдромы, сопровождающиеся приливами, такие как постменопаузальный, цирроз печени, идиопатические приливы, могут быть дифференцированы путем определения экскреции 5-ГИУК, а также при УЗИ, КТ-исследовании органов брюшной полости и таза и сцинтиграфии соматостатиновых рецепторов. При наличии в клинической картине выраженного симпатoadреналового компонента необходим дифференциальный диагноз с феохромоцитомой. Всегда следует помнить о возможности сочетания карциноидного синдрома и синдрома эктопической продукции АКТГ, а также о карциноидном синдроме, обусловленном медулярным раком щитовидной железы.

Л е ч е н и е. Лечение карциноидных опухолей можно подразделить на хирургическое, антипролиферативное и симптоматическое. Оперативное вмешательство имеет смысл даже в том случае, если выявляются свежие, особенно солитарные, медленно растущие метастазы. Помимо резекции последних, в настоящее время все большее значение приобретают хемозм-боллизация и алкогольная абляция печеночных метастазов. При разработке стратегии лечения необходимо знать, что злокачественность карциноидных опухолей сильно варьирует, а 5-летняя выживаемость составляет около 50 %. Описаны случаи молниеносного течения, но чаще продолжительность жизни пациентов даже с распространенным метастатическим процессом составляет более 5 лет (описаны случаи выживания до 20 лет и много случаев до 10 лет) и может значительно продлиться на фоне современной антипролиферативной терапии. Таким образом, перед тем, как планировать хирургическое вмешательство, само по себе имеющее высокий риск и значительно снижающее качество жизни, необходима оценка интенсивности опухолевого роста.

Средством первого выбора как антипролиферативной, так и симптоматической терапии при карциноидных опухолях является длительно действующий аналог соматостатина октреотид (сандостатин). Его назначением в дозе от 50 мг 1 раз в день до 200 мг 3 раза в день можно полностью подавить такие симптомы карциноидного синдрома, как приливы, диарея, бронхоспазм. Кроме того, октреотид дает выраженный антипролиферативный эффект и в ряде случаев при продолжительном применении приводит к уменьшению опухолевой массы. Препаратом второго ряда является α -интерферон (интрон, реоферон) по 5 000 000 ЕД 3 раза в неделю), третьего — полихимиотерапия (комбинация стрептозоточина, 5-фторурацила и адриа-

мицина). Антипролиферативную терапию рекомендуется начинать только в тех случаях, когда у больного имеются четкие признаки прогрессирования опухолевого процесса на протяжении 3–6 мес с момента диагностики, которые выявляются с помощью КТ, МРТ и сцинтиграфии соматостатиновых рецепторов. До этого октреотид может применяться в минимальных дозах, купирующих симптоматику карциноидного синдрома. К признакам прогрессирования процесса относится увеличение объема опухоли, а также числа метастазов более чем на 25 %. В этом случае доза октреотида увеличивается до 600 мг/сут. При появлении признаков дальнейшего прогрессирования процесса (которых может не быть на протяжении многих лет) к терапии добавляют α -интерферон, и только затем, в последнюю очередь, больного переводят на химиотерапию. Поскольку наиболее эффективным симптоматическим средством при карциноидном синдроме является октреотид, антагонисты серотонина (метисегрид, ципрогептадин) и другие ранее применявшиеся препараты отошли на второй план.

13.8. Функционально неактивные и прочие эндокринные опухоли поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта

Функционально неактивные эндокринные опухоли ЖКТ и ПЖЖ — опухоли, происходящие из эндокринных — энтерохромаффинных, АПУД-клеток, протекающие без симптомов гиперсекреции гуморальных факторов. Отсутствие при этих опухолях синдрома гиперпродукции того или иного соединения не исключает опухолевой секреции вообще. Так, очень часто при функционально неактивных опухолях определяется ничем клинически не проявляющийся высокий уровень панкреатического полипептида (РР). Неспецифическими плазменными маркерами эндокринно-неактивных опухолей, как указывалось, являются хромогранин и нейронспецифическая энолаза (NSE). Наиболее часто функционально неактивные опухоли локализуются в головке поджелудочной железы, толстой и тонкой кишке. Опухоли чаще крупные и в зависимости от величины и степени дифференцировки в 70–80 % случаев злокачественны. Часто встречаются опухоли червеобразного отростка, которые при достижении размера более 1–2 см у половины больных имеют метастазы. Мелкие опухоли чаще являются случайными интраоперационными находками при аппендэктомии.

Аналогично аденокарциномам, в случае далеко зашедшего опухолевого процесса имеют место анорексия, потеря массы тела, боли в животе. При инвазивном росте развиваются такие осложнения, как кишечная непроходимость, механическая желтуха, асцит, кровотечения. Ведущим симптомом толсто- и прямокишечных опухолей является обнаружение крови в кале.

Д и а г н о с т и к а. Необходимо дифференцировать функционально неактивные эндокринные опухоли, аденокарциномы и другие новообразования, поскольку лечение в каждом случае отличается. Для этого используются прицельная биопсия, морфологическое исследование печеночных метастазов и сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов (рис. 13.6), позволяющее обнаружить накопление радиофармпрепарата тканью эндокринных опухолей, чего не будет происходить при аденокарциномах и опухолях другого происхождения, которые не имеют соматостатиновых рецепторов.

Л е ч е н и е. Хирургическое и антипролиферативное лечение при функционально неактивных эндокринных опухолях аналогично таковому при опухолях, протекающих с карциноидным синдромом.

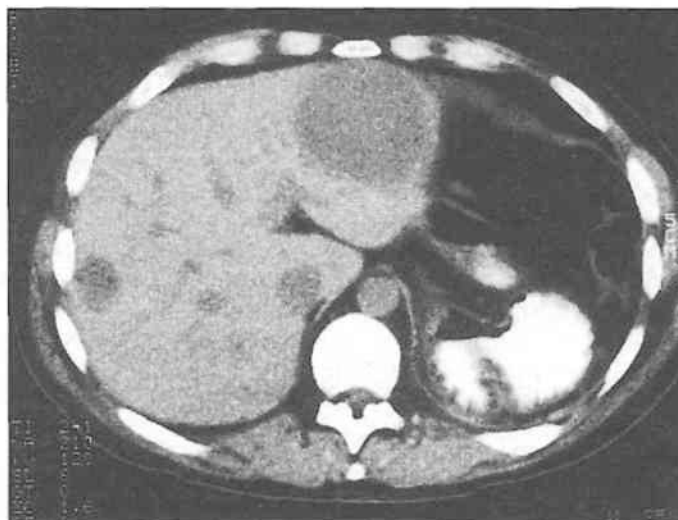


Рис. 13.6. Компьютерная томограмма при печеночных метастазах функционально неактивной эндокринной опухоли восходящего отдела ободочной кишки.

К очень редким эндокринным опухолям ЖКТ и ПЖЖ относятся соматостатинома и ППома.

Соматостатинома — эндокринная опухоль ПЖЖ или тонкой кишки, секретирующая соматостатин. На сегодняшний день описано немногим более 50 клинических случаев соматостатином. Наиболее частой локализацией опухоли является головка ПЖЖ (50 %), в 15 % случаев — двенадцатиперстная кишка, в 2 % случаев — тощая кишка. На момент диагностики опухоль имеет уже большие размеры (5 см) и, как правило, печеночные метастазы. Соматостатин оказывает преимущественно ингибирующее (ингибирующий синдром) влияние на гастроинтестинальную моторику, секрецию желудка и ПЖЖ, а также на секрецию гастроинтестинальных гормонов, в частности инсулина и глюкагона. Кардинальными симптомами соматостатиномы являются сахарный диабет с легким течением (80 %), желчнокаменная болезнь (70 %), диарея (35 %), потеря массы тела (25 %). Кроме того, определяются стеаторея (30 %) и гипохлоргидрия (60 %). Неспецифические симптомы, такие как боли в эпигастрии и анемия, встречаются у половины больных. Манифестирует соматостатинома чаще всего за счет значительной опухолевой массы (симптомы сдавления и кишечной непроходимости). На момент манифестации у 90 % пациентов определяется повышенный уровень соматостатина, однако последний может определяться и при многих других, в том числе и внекишечных эндокринных опухолях.

ППома — опухоль, секретирующая панкреатический полипептид (ПП), — является функционально неактивной эндокринной опухолью. При ППома отсутствует какая-либо симптоматика, обусловленная гиперсекрецией ПП, но при этом определяется значительное повышение плазменного уровня панкреатического полипептида. Этот лабораторный феномен лишен специфичности и встречается в 25 % случаев всех эндокринных опухолей ПЖЖ и ЖКТ, что послужило основанием считать ПП наряду с хромогранином и нейронспецифической энолазой (NSE) одним

из онкомаркеров этих опухолей. Высокий плазменный уровень ПП определяется также после резекции части тонкой кишки, при хронических воспалительных заболеваниях кишечника, хронической почечной и панкреатической недостаточности и при злоупотреблении алкоголем.

Еще одним из вариантов эндокринных опухолей ПЖЖ и ЖКТ являются так называемые **смешанные опухоли**. Как неоднократно указывалось, мультигормональной секрецией обладает большинство этих опухолей. Тем не менее существуют многочисленные описания клинически значимого сочетания гиперсекреции гастрина и инсулина (инсулинома с синдромом Золингера—Эллисона), инсулина и глюкагона и практически всех описанных опухолей в сочетании с карциноидным синдромом.

13.9. Синдромы множественных эндокринных неоплазий

Синдромы множественных эндокринных неоплазий (МЭН) — группа ауто-сомно-доминантно наследуемых синдромов, характеризующихся устойчивым сочетанием развития опухолей желез внутренней секреции, имеющих одинаковое эмбриональное происхождение (табл. 13.11).

Т а б л и ц а 13.11. Клинические варианты синдромов множественных эндокринных неоплазий

МЭН 1-го типа (синдром Вермера)	МЭН 2-го типа	
	МЭН-2А (синдром Сиппла)	МЭН-2В (синдром Горлина)
Опухоли паращитовидных желез (солитарные, редко множественные) или гиперплазия всех желез	Медуллярный рак щитовидной железы Феохромоцитома	Медуллярный рак щитовидной железы Феохромоцитома
Островково-клеточные опухоли (инсулинома, глюкагонома, гастринома, виптома и др.)	Гиперпаратиреоз	Гиперпаратиреоз
Опухоли гипофиза (пролактинома, соматостатинома, кортикотропинома и др.)	—	Невриномы слизистых оболочек, патология мышц и скелета (марфаноподобная внешность), невропатии

Морфогенетической основой синдромов МЭН является генетическая мутация в зародышевой полипотентной клетке, из которой формируется нервный гребень, в свою очередь являющийся источником клеток АПУД-системы (см. раздел 13.1). Эндокринные неоплазии при синдроме МЭН имеют ряд клинических различий по сравнению со спорадически встречающимися разрозненными опухолями. Важно понимать два основных положения.

1. При обнаружении у пациента одного из компонентов МЭН необходимо его обследование с целью возможного обнаружения других опухолей.
2. При установленном диагнозе синдрома МЭН обязательно регулярное профилактическое обследование родственников пациента первой и второй степени родства.

13.9.1. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН-1)

Синдром МЭН-1 наследуется аутосомно-доминантно с высокой пенетрантностью и варьирующей экспрессивностью. Набор компонентов синдрома варьирует не только между семьями, но и внутри одной семьи, несколько членов которой имеют синдром МЭН-1. В большинстве случаев встречается сочетание двух эндокринных опухолей.

П а т о г е н е з. Патогенез синдрома МЭН-1 заключается в инактивации гена, подавляющего рост опухолей, локализованного на хромосоме 11 (регион 11q13). Развитие опухоли происходит при инактивации обоих аллелей инактивирующего гена. Потери гетерозиготности региона 11q13 были обнаружены в подавляющем большинстве семейных случаев, а также при спорадически встречающемся синдроме МЭН-1.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. Наиболее манифестным компонентом синдрома МЭН-1, как правило, является первичный гиперпаратиреоз (97 % больных), далее следуют островково-клеточные опухоли (80 %) и опухоли аденогипофиза (54 %). На момент постановки диагноза все 3 компонента МЭН-1 имеют место только в трети случаев.

Первичный гиперпаратиреоз при МЭН по своим проявлениям не отличается от спорадических форм. Особенностью является высокая частота рецидивов после субтотальной паратироидэктомии. Обнаружение гиперплазии четырех паращитовидных желез является поводом для целенаправленного поиска МЭН-1 и МЭН-2. На долю МЭН приходится 10–15 % всех случаев первичного гиперпаратиреоза. Следует отметить, что нехарактерное для гиперпаратиреоза тяжелое течение и частые рецидивы пептических язв требуют исключения гастриномы и, таким образом, МЭН-1.

Среди островково-клеточных опухолей при МЭН-1 чаще всего выявляются гастриномы (25–60 % всех гастрином обнаруживается при МЭН-1) и инсулиномы. Значительно реже встречаются випомы, глюкагономы и функционально неактивные эндокринные опухоли или карциноиды.

Опухоли аденогипофиза обнаруживаются у половины пациентов. Наиболее часто встречаются пролактиномы, реже соматотропиномы или гормонально-неактивные опухоли, крайне редко кортикотропиномы.

Д и а г н о с т и к а. Диагностика синдрома МЭН-1 строится на принципах, описанных для спорадических опухолей. Семейному скринингу при МЭН-1 с интервалом 1 раз в 2 года подлежат все родственники больного первой и второй степени родства от 15 до 65 лет (табл. 13.12).

Л е ч е н и е. Лечение также строится на принципах, описанных для спорадических опухолей. При сочетании гиперпаратиреоза с синдромом

Т а б л и ц а 13.12. Лабораторные исследования при синдроме МЭН-1

Параметр	Первичное исследование	Углубленное исследование
Кальций, ммоль/л	>2,6	Интактный паратгормон
Гастрин, пг/мл	>100	Тест с секретин
Глюкоза натощак, ммоль/л	<2,2	Проба с голоданием
Пролактин, пг/мл	>20	МРТ гипофиза
Гормон роста, нг/мл	>5	Проба с глюкозой, соматомедин-С

Золлингера—Эллисона вначале добиваются полного подавления желудочной секреции с помощью блокатора протонной помпы омепразола, затем производят субтотальную (7/8 всех желез) паратиреоидэктомию или полное удаление паращитовидных желез с последующей подсадкой аутоотрансплантата в клетчатку предплечья; после этого производят операцию по поводу гастриномы. При сочетании других опухолей вопрос о последовательности операций решается индивидуально.

13.9.2. Синдром множественных эндокринных неоплазий 2-го типа

Синдром Сиппла (МЭН-2А) — наиболее частый и хорошо изученный вариант синдромов МЭН.

П а т о г е н е з. Развитие синдрома МЭН-2 связано с мутациями RET-протоонкогена, который локализован на хромосоме 10 (регион 10p11.2) и кодирует поверхностный мембранный гликопротеид, относящийся к семейству рецептора тирозинкиназы. Мутации RET-протоонкогена выявлены у 87 % пациентов с синдромом МЭН-2. Тип мутации в значительной степени взаимосвязан с различными вариантами фенотипа синдрома МЭН-2. При МЭН-2А и семейной форме медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ) выявляются миссенс-мутации, приводящие к замене аминокислот в экзонах экстрацеллюлярного домена кодируемого белка. При МЭН-2В практически всегда выявляется мутация в 918-м кодоне 16-го экзона. Мутации RET-протоонкогена приводят к его активации, что в свою очередь обуславливает активацию клеточного роста, которая может закончиться опухолевой трансформацией.

Прогноз при синдроме МЭН-2 значительно хуже, чем при других вариантах МЭН, поскольку он определяется такими тяжелейшими заболеваниями, как медуллярный рак щитовидной железы и феохромоцитомы.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. Медуллярный (С-клеточный) рак щитовидной железы — опухоль парафолликулярных клеток щитовидной железы, основным продуктом секреции которой является кальцитонин. Встречается в 5—12 % случаев злокачественных новообразований щитовидной железы. Выделяют 3 формы МРЩЖ:

- 1) sporadическая форма;
- 2) семейная форма;
- 3) МРЩЖ при МЭН-2.

Сporадическая форма МРЩЖ диагностируется в среднем в 45 лет, тогда как семейная форма и МРЩЖ при МЭН — в 15—20 лет. МРЩЖ, как правило, характеризуется медленным ростом и развивается из диффузной гиперплазии С-клеток, которая часто выявляется при семейном скрининге по поводу МЭН-2 и семейной форме МРЩЖ. Клиническая картина МРЩЖ бедна, и симптоматика либо вообще отсутствует, либо (в 1/3 случаев) в поздних стадиях проявляется поносом и/или карциноидным синдромом, поскольку МРЩЖ обладает способностью к продукции вазоактивных пептидов (простагландины, серотонин, гистамин). Очень редко МРЩЖ продуцирует АКТГ с развитием синдрома Кушинга (синдром эктопической продукции АКТГ). Чаще всего диагноз МРЩЖ устанавливается при обследовании по поводу узловатого зоба. При УЗИ выявляется низкоэхогенный, а при сцинтиграфии щитовидной железы — «холодный» узел. На момент постановки диагноза в 40 % случаев уже имеются метастазы в шейные лимфа-

тические узлы, часто двусторонние. В дальнейшем метастазирование происходит лимфогенно в верхнее средостение и гематогенно в легкие, печень, кости, что может быть выявлено с помощью сцинтиграфии соматостатиновых рецепторов. При иммуногистохимическом исследовании биоптата опухоли определяются кальцитонин и карциноэмбриональный антиген (СЕА) и не определяется тиреоглобулин, при окраске контрот в 80 % случаев определяется амилоид. По разным данным, 5-летняя выживаемость колеблется от 48 до 78 %. Наиболее благоприятна в этом плане семейная форма МРЩЖ, далее следует МРЩЖ в рамках МЭН-2а, затем спорадическая форма. Наихудший прогноз при МРЩЖ в рамках МЭН-2В.

Феохромоцитома выявляется у половины больных, чаще уже после манифестации МРЩЖ. В типичном случае опухоль двусторонняя (70 % случаев). Частота экстраадренальных и злокачественных вариантов ниже, чем при спорадических феохромоцитомах. Клиническая картина может быть значительно менее яркой, чем при последних, в связи с тем, что, помимо катехоламинов, опухоль в избытке продуцирует противоположные по эффектам биогенные амины и пептиды. Первичный гиперпаратиреоз встречается примерно в 50 % случаев синдрома МЭН-2А.

Синдром МЭН-2В (синдром Горлина) представлен теми же опухолями, что и синдром Сиппла. Отличие состоит в более редкой манифестации первичного гиперпаратиреоза. Принципиальными отличиями МЭН-2В являются:

- патология опорно-двигательного аппарата (марфаноидная внешность, искривления позвоночника и грудной клетки, конская стопа, вывихи головок бедер, арахнодактилия);
- невриномы слизистых оболочек видны на губах, щеках, языке, но могут поражать весь ЖКТ. Невриномы представляют собой бело-розовые безболезненные узелки размером 1—3 мм. Характерны удлиненное лицо с чертами прогнатизма, значительное утолщение губ, придающее больному «негроидный» вид.

Средний возраст больного при постановке диагноза составляет 20 лет.

Диагностика. Плазменным маркером МРЩЖ является кальцитонин (предпочтительно на фоне стимуляции пентагастрином) и карциноэмбриональный антиген (СЕА). Подход к семейному скринингу и лечению больных с синдромом МЭН-2 и семейной формой МРЩЖ комплексный.

1. **Рутинный лабораторный скрининг.** Пентагастриновый тест проводится ежегодно родственникам первой и второй степени родства в возрасте от 6 до 50 лет (табл. 13.13).

Т а б л и ц а 13.13. Лабораторные исследования при синдроме МЭН-2

Параметр	Первичное исследование	Углубленное исследование
Кальцитонин, нг/мл	>0,3	Пентагастриновый тест (0,5 мкг/кг массы тела за 10 с; пробы крови на 0-й; 2-й; 5-й минутах)
Экскреция с мочой ванилминдальной кислоты, адреналина, норадреналина	Повышена	Топическая диагностика феохромоцитомы
Кальций, ммоль/л	>2,6	Интактный паратгормон

2. *Генетический скрининг.* Его основная цель — выявление обладающего высокой злокачественностью и по сути определяющего прогноз МРЩЖ, что позволяет выполнить профилактическую тиреоидэктомию в ранних, а лучше в предопухолевых стадиях (диффузная С-клеточная гиперплазия). С учетом наличия специфического генетического маркера МЭН-2 (А и В) и семейной формы МРЩЖ, разработана следующая тактика. По наличию или отсутствию мутации RET-протоонкогена пациенты подразделяются на 3 группы:

- 1) обнаружение мутации RET-протоонкогена в лейкоцитах периферической крови указывает на то, что в данном случае МРЩЖ имеет место в рамках МЭН-2 или является семейным;
- 2) отсутствие мутации RET-протоонкогена в периферических лейкоцитах и ее наличие в самой опухоли свидетельствует о соматической мутации и, таким образом, о спорадической форме МРЩЖ;
- 3) отсутствие мутации как в самой опухоли, так и в лейкоцитах не позволяет сделать никакого заключения.

Родственники больных 1-й группы имеют наибольший потенциальный риск, и в этой ситуации после аналогичного генетического обследования ставится вопрос о профилактической экстирпации щитовидной железы. При отсутствии у пациентов 2-й группы признаков феохромоцитомы и гиперпаратиреоза нет необходимости в обследовании родственников. Обследование родственников больных 3-й группы обязательно.

Лечение при синдроме МЭН-2 начинается с удаления феохромоцитомы. При любом варианте МРЩЖ обязательна экстирпация щитовидной железы с систематическим удалением шейных лимфатических узлов и клетчатки. При нерадикально выполненных операциях (сохраняются высокие уровни кальцитонина и СЕА) и в неоперабельных случаях назначаются октреотид и химиотерапия (доксорубицин, виндестин, цисплатин). В послеоперационном подавлении ТТГ высокими дозами L-тироксина необходимости нет. При радикально проведенной операции необходимо пожизненное наблюдение за пациентом, включающее определение уровня кальцитонина, СЕА и проведение пентагастринового теста.

Смешанные формы синдрома МЭН характеризуются сочетанием признаков различных синдромов МЭН («перекрещивающий синдром»). Так, описаны семейные случаи сочетания феохромоцитомы с островково-клеточными опухолями и аденомами гипофиза. Частыми дополнительными компонентами смешанных синдромов МЭН являются функционально неактивные эндокринные опухоли ЖКТ и ПЖЖ, а также карциноидные опухоли. Лечебная тактика определяется конкретным сочетанием опухолей и характером их гормонопродукции.

14.1. Жировая ткань

Жировая ткань — это скопление жировых клеток, встречающееся во многих органах. Выделяют белую и бурую (коричневую) жировую ткань; последняя получила свое название из-за высокого содержания в клетках цитохрома и других окислительных пигментов. Если белая жировая ткань широко распространена в организме человека, то бурая встречается в основном у детей.

Отложения жировой ткани у человека бывают подкожные и висцеральные. Белая жировая ткань располагается под кожей, особенно в нижней части брюшной стенки, на ягодицах и бедрах, где она образует подкожный жировой слой, в сальнике, брыжейке и ретроперитонеальной области. Жировая ткань делится прослойками рыхлой волокнистой ткани на дольки различных размеров и формы, между жировыми клетками во всех направлениях ориентированы тонкие коллагеновые волокна. Кровеносные и лимфатические капилляры, располагаясь в прослойках рыхлой волокнистой соединительной ткани между жировыми клетками, тесно охватывают петлями группы жировых клеток. Размеры адипоцитов (жировых клеток) и их число у каждого человека существенно варьируют, количество жировой ткани в подкожном жировом слое и в висцеральных пространствах также различается. При ожирении происходит как гиперплазия, так и гипертрофия адипоцитов, которая чаще связана с верхним типом ожирения (абдоминальным).

Жировая ткань является важнейшим энергетическим депо организма, а способность запасать энергию в виде жира является одной из основных жизненно важных функций жировой ткани, особенно при ограничении поступления энергии. За счет скопления энергии в жировой ткани человек с нормальной массой тела может голодать в течение 2 мес. В жировой ткани происходят процессы обмена жирных кислот, углеводов и образование жира из углеводов. Поскольку при распаде жира высвобождается большое количество воды, то жировая ткань является также своеобразным депо воды в организме.

Жировая ткань играет важную роль в регуляции фосфорно-кальциевого обмена (начальные этапы образования витамина D) и метаболизме половых стероидов (ароматаза жировых клеток способствует превращению надпочечниковых андрогенов в эстрогены).

Жировая ткань является главным местом действия инсулина и обладает большей чувствительностью к этому гормону по сравнению с другими тканями. Инсулин в жировой ткани подавляет активность гормончувствительной липазы, в результате чего уменьшается высвобождение свободных жирных кислот и глицерина и снижается их уровень в плазме крови. Инсулин усиливает липогенез, биосинтез ацилглицеролов и окисление глюкозы по пентозофосфатному пути. Такие гормоны, как адреналин, норадреналин, глюкагон, АКТГ, меланоцитстимулирующий гормон,

гормон роста и вазопрессин, ускоряют высвобождение свободных жирных кислот из жировой ткани и повышают их концентрацию в плазме крови, увеличивая скорость липолиза триацилглицеролов. Большинство указанных гормонов являются активаторами гормончувствительной липазы. Тиреоидные гормоны и глюкокортикоиды не оказывают прямого действия на липолиз, но обладают перmissive влиянием в отношении эффектов других гормонов.

Бурая жировая ткань, по мнению ряда исследователей, является одним из основных источников термогенеза, в первую очередь у новорожденных. У здоровых людей минимальные количества бурой жировой ткани, по-видимому, осуществляют термогенез, индуцированный приемом пищи. У людей, страдающих ожирением, бурая жировая ткань может вообще отсутствовать. Указанный термогенез, сопровождающийся дополнительным расходом энергии, активизируется при употреблении избытка пищи, предотвращая избыточное отложение жировой ткани. Избыток углеводов или смешанной пищи приводит к повышению уровня свободного T_3 и уменьшению содержания в плазме реверсивного T_3 (rT_3). Клетки бурой жировой ткани эффективно окисляют глюкозу и жирные кислоты. В митохондриях этих клеток окисление и фосфорилирование не являются сопряженными процессами. Таким образом, при окислении выделяется много тепла и лишь незначительная часть энергии запасается в виде АТФ.

Белая жировая ткань является основным местом синтеза лептина — гормона пептидной природы, открытого в 1995 г. Под влиянием этого гормона снижается аппетит и увеличивается расход энергетических запасов организма. Концентрация лептина в крови тесно связана с количеством и распределением жировой ткани, возрастая у лиц с ожирением. Лептин является высокомолекулярным белком с массой 16 кДа. Он циркулирует в плазме в связанном с белком-носителем виде (макроглобулин α_2 -М). Рецепторы лептина обнаружены во многих органах, в том числе в головном мозге, сердце, легких, почках, печени, поджелудочной железе, селезенке, тимусе, простате, яичниках, тонкой и толстой кишке. Выделяют 2 изоформы рецепторов лептина: длинный рецептор N4ob-R, локализующийся в головном мозге, и короткий — во всех других органах. Рецептор N4ob-R локализуется в центре насыщения — вентромедиальном ядре гипоталамуса, а также в дугообразном, дорсомедиальном и паравентрикулярном ядрах. Лептин называют «голосом» жировой ткани, и можно говорить об особом варианте обратной связи, существующем между жировой тканью и гипоталамусом. Центральные эффекты лептина связывают с его влиянием на структуры, содержащие нейропептид Y.

14.2. Ожирение

Ожирение — избыточное отложение жира в организме — может быть самостоятельным заболеванием или синдромом, развивающимся при различных видах патологии. В последнем случае ожирение может устраниться после излечения или компенсации основного заболевания. Ожирение имеет хроническое течение, требует пожизненного лечения и неуклонно прогрессирует при его отсутствии. Ожирение — избыточное отложение жира в организме, создающее угрозу для здоровья. В определении этого термина отсутствуют эстетические представления об идеальной массе тела и идеальной фигуре.

Ожирение относится к числу наиболее распространенных заболеваний на Земле. По данным ВОЗ, избыточную массу имеют около 30 % жителей нашей планеты. Несмотря на распространенность ожирения, а также доказанную роль ожирения в патогенезе таких заболеваний, как сахарный диабет, атеросклероз, гипертоническая болезнь, до настоящего времени не разработана единая патогенетическая классификация ожирения, минимально количество сравнительно безопасных фармакологических препаратов, используемых для лечения ожирения, а в сознании большинства людей ожирение скорее является косметической проблемой, а не заболеванием. Отчасти это объясняется тем, что современные представления о нормальной массе тела формировались только в 30-х годах XX века, а до этого так называемые болезни цивилизации не представляли существенной проблемы для медицины, с трудом борющейся с инфекционными заболеваниями. При средней продолжительности жизни менее 40 лет влияние избыточной массы тела не могло стать объектом исследования.

К л а с с и ф и к а ц и я о ж и р е н и я. На наш взгляд, для практической работы наиболее приемлема следующая классификация ожирения.

Классификация ожирения

1. Первичное ожирение

- 1.1. Алиментарно-конституциональное (экзогенно-конституциональное)
 - 1.1.1. Гиноидное (нижний тип, ягодично-бедренное)
 - 1.1.2. Андроидное (верхний тип, абдоминальное, висцеральное)
 - 1.1.2.1. С отдельными компонентами метаболического синдрома
 - 1.1.2.2. С развернутой симптоматикой метаболического синдрома
 - 1.1.3. С выраженными нарушениями пищевого поведения:
 - 1.1.3.1. Синдром ночной еды
 - 1.1.3.2. Сезонные аффективные колебания
 - 1.1.3.3. С гиперфагической реакцией на стресс
 - 1.1.4. С синдромом Пиквика
 - 1.1.5. С вторичным поликистозом яичников
 - 1.1.6. С синдромом апноэ во сне
 - 1.1.7. При пубертатно-юношеском диспитуитаризме
 - 1.1.8. Смешанное

2. Симптоматическое (вторичное) ожирение

- 2.1. С установленным генетическим дефектом
 - 2.1.1. В составе известных генетических синдромов с полиорганным поражением
 - 2.1.2. Генетические дефекты вовлеченных в регуляцию жирового обмена структур
- 2.2. Церебральное (адипозогенитальная дистрофия, синдром Бабинского—Пехкранца—Фрелиха)
 - 2.2.1. Опухоли головного мозга, других церебральных структур
 - 2.2.2. Диссеминация системных поражений, инфекционные заболевания
 - 2.2.3. Гормонально-неактивные опухоли гипофиза, синдром «пустого» турецкого седла, синдром «псевдоопухоли»
 - 2.2.4. На фоне психических заболеваний
- 2.3. Эндокринное
 - 2.3.1. Гипотиреозное
 - 2.3.2. Гипоовариальное
 - 2.3.3. При заболеваниях гипоталамо-гипофизарной системы
 - 2.3.4. При заболеваниях надпочечников

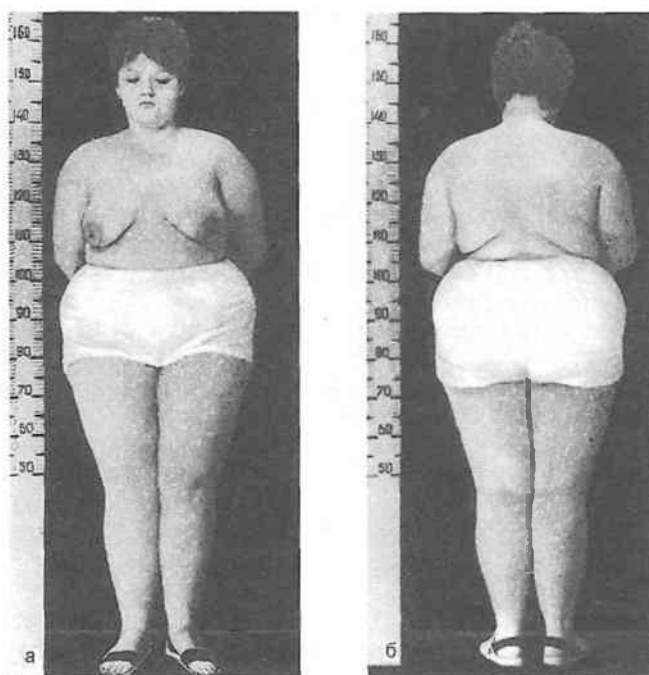


Рис. 14.1. Внешний вид пациентки с гиноидным (ягодично-бедренным) типом ожирения (а, б).

Ожирение может быть *стабильным, прогрессирующим и резидуальным* (остаточные явления после стойкого снижения массы тела). Различают *общее* и *местное* (локальные липогипертрофии) ожирение. Ожирение, нервная анорексия и булимия относятся к категории нарушений пищевого поведения. Стратегически более правильно считать похудевшего тучного больного не выздоровевшим, а находящимся в ремиссии ожирения («тонкий толстый»).

Несмотря на то что визуальный осмотр и определение общей массы тела позволяют оценить степень ожирения, более информативным показателем является индекс массы тела (ИМТ), который рассчитывается как масса тела в килограммах, деленная на рост человека в метрах, возведенный в квадрат ($\text{кг}/\text{м}^2$). Идсальное значение ИМТ составляет $18\text{--}25 \text{ кг}/\text{м}^2$. Чем больше ИМТ, тем выше уровень заболеваемости и смертности. В тех случаях, когда у человека избыточно развита (молодые мужчины) или атрофирована (пожилые женщины) мускулатура, ИМТ не вполне точно отражает степень ожирения. Нормативное содержание жировой ткани у мужчин составляет $15\text{--}20\%$ массы тела, у женщин — $25\text{--}30\%$.

Принципиальное значение имеет не только факт наличия ожирения, но и характер распределения жира. Выделяют так называемое *гиноидное* (женский тип, форма груши) и *андроидное* (мужской тип, форма яблока) ожирение. Для гиноидного ожирения, типичного для женщин, характерно отложение жира, преимущественно подкожно, в области бедер и ягодиц (рис. 14.1). Для андроидного типа ожирения, развивающегося у мужчин, характерно отложение жира в области живота (рис. 14.2). Андроидный тип

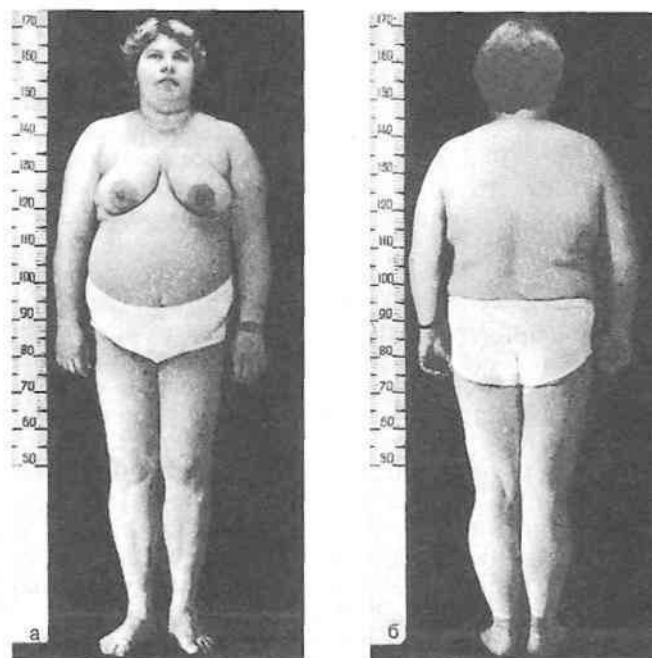


Рис. 14.2. Внешний вид пациентки с андроидным (абдоминальным) типом ожирения (а, б).

ожирения чаще сопровождается метаболическим синдромом, атеросклерозом, сахарным диабетом. Для оценки типа отложения жира используется соотношение объема талии к объему бедер. Этот показатель в норме не превышает 0,8 у женщин и 0,95 у мужчин. Превышение этих показателей свидетельствует о наличии верхнего типа ожирения при наличии повышенного ИМТ. Подобно многим другим показателям, между нормой и очевидной патологией существует некая промежуточная категория. Собственно ожирению предшествует состояние, обозначающееся как избыточная масса тела, при которой индекс массы тела составляет от 25 до 29,9 кг/м².

Э т и о л о г и я. Традиционной причиной разногласий между врачом и больным с ожирением является настойчивое желание последнего найти некую причину своего ожирения, которое пациент обычно интуитивно считает

Классификация степеней повышения массы тела		
ИМТ, кг/м ²	Класс	Популяционная оценка
<18,5	Низкая масса тела	Худые
18,5—24,9	Нормальная масса тела	Здоровые, «нормальные»
25—29,9	I степень	Повышенная масса тела
30—39,9	II степень	Тучные
>40	III степень	Болезненно-тучные

синдромом какого-то заболевания, тогда как для врача в подавляющем большинстве случаев очевидно, что это простое (экзогенно-конституциональное или алиментарно-конституциональное) ожирение.

К числу наиболее очевидных причин ожирения относится избыточная калорийность пищи с преобладанием ее вечернего приема. Второй причиной является недостаточная физическая активность. Простой математический расчет показывает, что достаточно приема одного «лишнего», т.е. не перекрывающегося энерготратами бутерброда с сыром или стакана молока в день, чтобы масса тела увеличилась при прежних энергозатратах на 10 кг за 10 лет. Тем не менее большинство людей поддерживают нормальную массу тела, т.е. имеют безупречно работающий центр голода и насыщения, поддерживающий баланс между потреблением и расходом энергии, включающим быстрое окисление жира в ответ на его повышенное потребление, а не его депонирование. В системе регуляции энергетического баланса участвует в первую очередь лептин — гормон жировой ткани пептидной структуры, интегрированный в систему обратной связи с гипоталамическими нейропептидами, в первую очередь с нейропептидом Y. Помимо него, к числу регуляторов центра голода и насыщения относятся инсулин, холецистокинин, норадреналин, серотонин. Эти пептиды могут играть важную роль не только в регуляции собственно приема пищи, но и в ее выборе, т.е. в предпочтении, которое будет отдаваться жирам, углеводам или белкам. В регуляции механизма развития пищевого термогенеза участвуют тиреоидные гормоны. Жиромобилизующей активностью обладает ряд вырабатываемых в аденогипофизе пептидов, в первую очередь гормоны, образующиеся при протеолизе проопиомеланокортина: АКТГ, β -липотропин, эндорфины. Формированию висцерального ожирения препятствует гормон роста. Однако изменения в продукции этих гормонов у лиц с экзогенно-конституциональным ожирением носят скорее вторичный характер. Допускается участие в развитии предрасположенности к ожирению врожденных аномалий в содержании транспортных белков для гормонов, в частности у тучных детей повышено содержание белка, связывающего гормон роста.

П а т о г е н е з. В соответствии с наиболее простой гипотезой патогенеза ожирения, предложенной после открытия лептина, предполагалось, что у лиц с ожирением существует либо нарушение продукции лептина, либо аномалии его структуры или структуры рецепторов к лептину, либо его абсолютный дефицит. Первые эксперименты обнадеживали: довольно быстро вывели экспериментальных животных, имеющих гены ожирения, было описано несколько больных с аномалиями в структуре генов, кодирующих образование лептина, либо образование рецепторов к лептину. Были обнаружены соответствующие мутации у нескольких человек, у которых с раннего детства развилось тяжелейшее ожирение, и у нескольких человек с дефицитом лептина. Тем не менее у подавляющего числа больных с ожирением не было выявлено аномалий гена лептина и его рецепторов. Введение лептина привело к снижению массы тела только у нескольких человек, включенных в исследование.

Согласно другой гипотезе патогенеза ожирения, предполагается мутация генов, кодирующих образование β -3- и β -2-адренергических рецепторов. Первые влияют на жировой обмен в бурой жировой ткани, вторые — в белой жировой и мышечной тканях. У больных с ожирением и сахарным диабетом II типа выявлены мутации в гене липопротеинлипазы, изучается роль рецептора PRAR (рецептор, активирующий пролифератор пероксисом).

Наличие семейной предрасположенности к ожирению не вызывает сомнений. Часто обсуждается вопрос о доминирующем значении семейного стереотипа питания, однако исследования с раздельно живущими однояйцевыми близнецами подтверждают роль наследственных факторов. Тем не менее неправильный режим питания, особенно переход от традиционного для данного народа режима к западному образцу питания, неизбежно приводит к увеличению распространенности ожирения. Пищевые пристрастия и рационы тучных людей, выявляемые с помощью специального анкетирования, обычно включают продукты с большим содержанием жира. Нельзя не учитывать традиционного для многих народов воспитания с награждением сладостями детей как поощрением за хорошее поведение.

Поскольку пищевое поведение тесно связано с психической активностью, предполагается, что изменения в этой сфере могут быть связаны с нарушениями обмена серотонина и рецепции эндорфинов. В этом случае употребление углеводистых продуктов является своеобразным допингом, а ожирение имеет сходство с такими болезнями, как алкоголизм и наркомания. Многие люди используют такую бесспорно приятную процедуру, как прием пищи, для успокоения в трудных жизненных ситуациях (гиперфагическая реакция на стресс).

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. Ожирение нередко сопровождается депрессивными расстройствами, тревогой, нарушениями межличностных и социальных контактов. Тучный человек подвергается той или иной степени дискриминации, особенно жестокой в подростковом возрасте. Заниженная самооценка препятствует гармоничному социальному и личностному развитию. При динамическом многолетнем наблюдении за жизнью тучных подростков в сравнении с другими детьми, болеющими хроническими заболеваниями, было отмечено, что девочки с избыточной массой тела достоверно реже создавали семью, годовой доход у бывших тучных подростков оказался достоверно ниже. Таким образом, ожирение больше, чем многие другие хронические заболевания, препятствует полноценной жизни молодых людей.

Как и при любом другом заболевании, обследование пациента с ожирением начинается с опроса и сбора анамнеза, при этом анамнез может иметь те или иные отступления от реальной картины происходящих событий, а жалобы могут быть и расплывчатыми. Спектр жалоб достаточно велик: от избыточной массы тела как эстетической проблемы до характерных проявлений часто сопутствующих ожирению заболеваний (ИБС, сахарный диабет, недостаточность кровообращения) и неспецифических симптомов (апатия, сонливость, быстрая утомляемость, склонность к запору, суставные боли). Несмотря на то что больные практически никогда не жалуются на повышенный аппетит, надо попытаться уточнить характер питания больного. Возможные пути решения проблемы — попросить пациента рассказать о съедаемой пище и о частоте ее приемов, а также о времени последнего приема пищи в течение суток. Можно попросить больного предоставить записи о съеденной пище за последние 2—5 дней. Это более долгий, но и более эффективный путь.

Анамнез, типичный для пациента с экзогенно-конституциональным ожирением, выглядит следующим образом. Пациенты убеждены, что они едят мало, и подчеркивают, что утром они вообще не едят. Выпиваемая ими чашка кофе с сахаром (20 ккал) и бутерброд с сыром и маслом (100 ккал) обычно не учитываются как еда. На работе больные начинают «перекусывать». Обычно это калорийная пища с высоким содержанием жиров. Нередко больные жуют во время работы автоматически, не замечая этого; едят при волнении, перед сном и ночью. Набор продуктов обычно стандар-

тен, люди по 5—6 раз в неделю употребляют в сущности одни и те же продукты (в русском варианте — жареная картошка с копченой колбасой как традиционный поздний ужин), и коррекция пищевого поведения могла бы дать неплохие результаты. Не осознается больными и реальная калорийность алкогольных напитков.

Принципиальное значение имеет оценка физической активности. Больные с ожирением недооценивают обычно калорийность съеденной пищи и переоценивают свою физическую активность. По не вполне ясной причине у лиц с инсулинорезистентностью и у их ближайших родственников снижена толерантность к физическим нагрузкам, что создает предпосылку для развития ожирения. Принимая участие в игровых видах спорта, тучные люди часто остаются сравнительно малоподвижными.

Первым этапом осмотра пациента с ожирением является оценка характера ожирения (абдоминальное или ягодично-бедренное). Для этого исследуется отношение окружности талии к окружности бедер (см. ранее). Осмотр прежде всего направлен на поиск клинических проявлений заболеваний, при которых ожирение является одним из симптомов; другими словами, ведется поиск симптоматических форм ожирения (гипотиреоз, гиперкортицизм и пр.). При этом необходимо помнить, что ожирение само по себе приводит к ухудшению деятельности половых желез, гипоталамо-гипофизарной системы и надпочечников. Таким образом, многие обнаруженные симптомы могут быть приписаны как предполагаемым первичным расстройствам, так и вторичным нарушениям. Например, так называемый симптом Бэра (симптом «грязных локтей» — гиперкератоз и потемнение кожи на локтях) в равной мере характерен для гипотиреоза и для ожирения. У больных с андронидным типом ожирения и с далеко зашедшим гинеоидным ожирением нередко повышена функция потовых и сальных желез, поэтому кожа больных влажная, сальная, с гнойничками, экзематизацией, пиодермией, фурункулезом. Типичны паховые и пупочные грыжи.

«Гипоталамические» стигмы ожирения: цианотичные стрии, пигментация в местах трения, черный акантоз, нечистота кожи — в 50—80-е годы расценивались как признаки первично гипоталамических поражений, и в этих случаях нередко устанавливался диагноз нейроэндокринной формы гипоталамического синдрома. В настоящее время показано, что формирование указанных гипоталамических стигм и функциональных нарушений гипоталамо-гипофизарной системы являются не причиной, а следствием и проявлением ожирения, а степень их выраженности коррелирует с длительностью и тяжестью ожирения и возникающих при нем трофических расстройств. Таким образом, установление диагноза и использование термина «гипоталамический синдром» неправомерно.

Ожирение сопровождается инсулинорезистентностью, при этом снижается способность инсулина обеспечивать утилизацию глюкозы, подавлять выброс глюкозы печенью. Часто выявляемая при ожирении гиперинсулинемия является одним из факторов патогенеза артериальной гипертензии и синдрома поликистозных яичников. Гипертрихоз достаточно типичен для ожирения и объясняется формированием вторичного поликистоза яичников с ановуляцией. В отличие от выраженного гирсутизма при вторичном, симптоматическом ожирении (HAIR-AN-синдром: гиперандрогения, инсулинорезистентность, акантоз — см. главу 8) избыточный рост волос выражен умеренно (11—20 баллов по шкале Ферримана—Галлвея).

Оценка соматического статуса по общепринятым канонам является непременным атрибутом обследования пациентов с ожирением. При этом за-

болевании многочисленны закономерно возникающие поражения органов и систем, приводящие к формированию целого ряда опаснейших, жизненно угрожающих заболеваний. Необходим активный поиск таких спутников ожирения, как ИБС, гипертоническая болезнь, атеросклероз, сахарный диабет II типа, недостаточность кровообращения, легочное сердце, желчнокаменная болезнь, остеоартроз, нарушение пуринового обмена, венозная недостаточность и трофические язвы нижних конечностей.

Одним из осложнений ожирения является формирование правожелудочковой недостаточности вследствие легочной гипертензии с гиповентиляцией, сонливостью днем и синдромом апноэ во сне, вторичной полицитемией и артериальной гипертензией. Это крайне тяжелое состояние получило название синдрома Пикквика, в честь толстяка-слуги из романа Ч.Диккенса «Записки пикквикского клуба», постоянно спавшего во время работы. Выявление цианоза, ортопноэ, одышки указывает на формирование недостаточности кровообращения.

Ожирение является частью так называемого метаболического синдрома, или синдрома Х (см. главу 10). Синдром этот получил также название «смертельного квартета» (верхний тип ожирения, нарушение толерантности к углеводам, гиперлипидемия, артериальная гипертензия). Другими компонентами метаболического синдрома являются гиперурикемия, атеросклероз, ИБС, сахарный диабет.

При детальном обследовании больного нередко выявляются гастроптоз, увеличение печени (жировая дистрофия, желчнокаменная болезнь); типично развитие болевой формы панкреатита, как правило, без внешнесекреторной недостаточности (появление последней привело бы к снижению массы тела). Избыточная ароматизация андрогенов в эстрогены в жировой ткани у женщин с ожирением становится причиной повышенного риска заболевания раком молочной железы и матки, а у молодых женщин — поликистозом яичников и бесплодием. Гипогонадизм у тучных мужчин обусловлен, с одной стороны, повышенной ароматизацией андрогенов в эстрогены в жировой ткани, а с другой — блокадой выработки ЛГ, избытком эстрогенов. Кроме того, избыток жировой ткани создает неблагоприятные местные условия для нормального функционирования яичек (эффект термостата), что ведет к нарушению сперматогенеза.

Лабораторное исследование также направлено на исключение органических причин ожирения, а также на выявление возможных осложнений длительно существующего ожирения. Для лиц с избытком массы тела типично повышение уровня холестерина, атерогенных липопротеинов, мочевой кислоты. Коагулограмма нередко указывает на склонность к гиперкоагуляции (повышение уровня фибриногена, угнетение фибринолиза). Традиционно у тучных больных в поисках несуществующей (чаще всего) эндокринной патологии исследуют уровень тех или иных гормонов. Важно помнить, что для ожирения как такового типичны вторичный гиперальдостеронизм, нарушение соотношения ЛГ и ФСГ, повышенное содержание эстрадиола.

Д и а г н о с т и к а. При дифференциальной диагностике следует помнить, что органические причины могут быть выявлены не более чем у одного из 1000 больных, страдающих ожирением, при этом вероятность развития выраженного ожирения с ИМТ более 40 кг/м² при эндокринной патологии крайне низка. В большинстве случаев такие причины ожирения, как синдром Кушинга, могут быть исключены уже при осмотре пациента. Тем не менее стратегически целесообразно руководствоваться правилом: «Пусть лучше у 10 тучных больных будет проведен малый дек-

Рис. 14.3. Типичная локализация абдоминального жира (схема).

1 — салниковая и брыжесочная (портальная) жировая клетчатка; 2 — ретро- или экстраперитонеальная жировая клетчатка; 3 — подкожная жировая клетчатка.

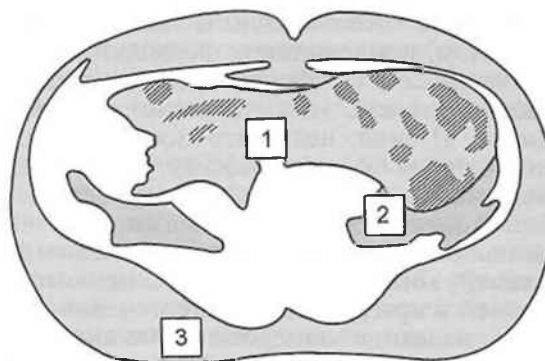
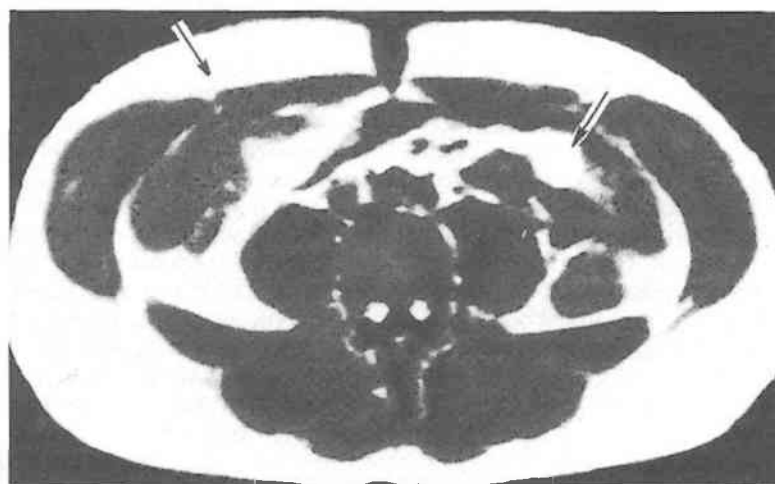


Рис. 14.4. Визуализация подкожного и абдоминального жира с помощью магнитно-резонансной томографии.



саметазоновый тест, чем будет пропущен хотя бы один больной с гиперкортицизмом».

При инструментальном исследовании обнаруживаются признаки гипертрофии миокарда, снижена жизненная и резервная емкость легких, на краниограмме нередко выявляются признаки внутричерепной гипертензии и обызвествления твердой мозговой оболочки в лобном отделе. В прежние годы последней находке уделяли особое внимание, считая ее явным признаком гипоталамического поражения и признаком наследственной предрасположенности к ожирению, что позволяло выделить отдельный синдром — синдром Морганьи—Мореля—Стьюарта (сочетание лобного гиперостоза с ожирением). В настоящее время нет оснований считать, что подобное сочетание — нечто большее, чем совпадение распространенных явлений (ожирение и эндокриноз), и нет оснований специально выделять в особую форму синдром, так как это ничего не меняет в лечебных подходах. К инструментальным методам обследования пациентов с ожирением относятся компьютерная и магнитно-резонансная томография, с помощью которых можно визуализировать подкожные и висцеральные отложения жира и, таким образом, точно дифференцировать типы ожирения. С помощью этих методов можно определить общую площадь интраабдоминального отложения жира в квадратных сантиметрах (рис. 14.3, 14.4).

Клинический пример

Больная И., 36 лет, обследуется в связи с вторичным бесплодием. Предъявляет жалобы на избыточную массу тела, повышенную утомляемость, избыточный рост волос на лице над верхней губой, на подбородке, по белой линии живота, периодические головные боли, совпадающие с подъемом артериального давления, нерегулярные, с задержкой до 2—3 мес скудные менструации, чередующиеся с обильными кровотечениями. Избыточная масса тела отмечается с 6 лет, недлительно с целью снижения массы тела занималась плаванием, соблюдала диету. В 10 лет в связи с рецидивирующими ангинами проведена тонзиллэктомия, за которой последовали отказ от спортивных занятий и смена образа жизни (переехала жить к бабушке в деревню). В дальнейшем на протяжении ряда лет вела малоподвижный образ жизни, сосредоточившись на выполнении школьной учебной программы, подготовке к поступлению в институт. Менструации с 11 лет, всегда нерегулярные. В 13 лет заметила появление ярко-алых узких полос растяжения на коже живота, бедер, груди. В 20-летнем возрасте полосы побледнели и более внимания больной не привлекали. В 15-летнем возрасте достигла роста 175 см, в дальнейшем не росла, но постоянно прибавляла в массе по 4—5 кг за год. Замужем с 18 лет. Муж имеет избыточную массу тела. Режим питания — преимущественно употребление пищи после 19.00, последняя еда в 24.00. Пациентка постоянно просыпается ночью и употребляет напитки типа «Кока-кола» в связи с сухостью во рту. Утром практически не завтракает, начинает прием пищи на работе в 11.00, в основном бутерброды, йогурты, «Кока-колу». В анамнезе 3 беременности, окончившиеся выкидышами в ранние сроки. Артериальная гипертензия на протяжении 5 лет.

Данные осмотра: масса тела 125 кг, рост 175 см, ИМТ 40,8 кг/м². Ожирение равномерное, живот свисает в виде «фартука», бледно-розовые стрии, опрелости в местах трения. Гипертрихоз 10 баллов по шкале Ферримана—Галлвея, преимущественно на лице и конечностях. Дыхание везикулярное, перкуторный звук с коробочным оттенком. АД 150/100 мм рт.ст. Определяются акцент II тона на аорте, приглушение тонов сердца. ЭКГ: гипертрофия левого желудочка. Данные измерения ректальной температуры: чередование ановуляторных циклов с резко (до 4—5 дней) укороченной лютеиновой фазой. При УЗИ гениталий выявлен поликистоз яичников. Данные гормонального исследования: эутиреоз, соотношение ЛГ/ФСГ более 3, малая дексаметазоновая проба отрицательна.

Таким образом, у пациентки, несомненно, наличие экзогенно-конституционального ожирения, развившегося как исход пубертатно-юношеского диспитуитаризма. В настоящее время ожирение осложнилось формированием вторичного поликистоза яичников, артериальной гипертензии, гипертрофии левого желудочка.

Л е ч е н и е. В основе современного подхода к лечению ожирения как самостоятельного заболевания лежит, во-первых, признание хронического характера этой болезни и, следовательно, необходимости долгосрочного лечения. Во-вторых, необходимы безопасные методы лечения, во всяком случае не более опасные, чем сама болезнь. В-третьих, должна быть профилактическая направленность лечения — лучше потерять 10 кг и удержать достигнутую массу тела, чем потерять за короткий срок 40 кг и вновь набрать 50 кг, что сопряжено со значительным риском развития жизненно опасных осложнений. В-четвертых, при всех диетических мероприятиях нельзя упускать из виду, что витамины, незаменимые аминокислоты и жирные кислоты должны поступать в организм в необходимых количествах.

Первым этапом лечения должна стать коррекция привычек приема пищи и физической активности. Будучи формально достаточно легкой, эта рекомендация крайне трудновыполнима. Одним из путей к ее выполнению может служить создание школ и клубов больных с ожирением.

Рекомендации врача тучному больному не должны быть суровым приговором к пожизненному аскетизму — их цель состоит в совместной выработке разумной концепции пищевого поведения. Необходимо продумать

гибкую сбалансированную диету с энергетической ценностью 1200 ккал, сведя к минимуму потребление жиров (переход с цельного на обезжиренное молоко, нежирные сыры, замена сахара сахарозаменителями). Дополнительно рекомендуется включение большого количества пищевых волокон, которые не только способствуют уменьшению абсорбции жиров, но и снижают чувство голода.

Физическая нагрузка играет важную роль в реализации программы снижения массы тела, но иногда больные бывают обескуражены отсутствием быстрого эффекта, несмотря на расширение физической активности. Объясняется это тем, что физические нагрузки, уменьшая жировую массу, в то же время способствуют нарастанию мышечной массы. Кроме того, кратковременные нагрузки энергетически обеспечиваются за счет гликогеновых запасов в печени, а более длительные приводят к расходованию запасов жировых депо.

Назначение различных медикаментов рекомендуется при ИМТ более 30 кг/м² при недостаточной эффективности диетических рекомендаций как минимум на протяжении 12 нед, а также при наличии осложнений (сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия, в том числе в семейном анамнезе). Вопрос о дополнительном медикаментозном лечении можно рассматривать при ИМТ больше 27 кг/м², но при отсутствии эффекта 6-месячного диетического лечения и расширения физической активности.

Использование мочегонных, тиреоидных гормонов, различных «вытяжек» гипофиза ушло в прошлое. Возможны несколько вариантов медикаментозной терапии: воздействие на регуляцию деятельности центра голода и насыщения, блокирование всасывания пищевого жира, а также усиление липолиза.

Изолипан (дексфенфлюрамин) регулирует пищевое поведение благодаря влиянию на серотонинергические структуры головного мозга. До назначения изолипана должна быть исключена тяжелая кардиальная патология, сопровождающаяся недостаточностью митрального и трехстворчатого клапанов. Препарат назначается в течение 3 мес. В качестве блокатора всасывания жиров используется ксеникал (орлистат). Использование препарата предполагает ограничение приема жиров, так как в противном случае неизбежно развивается диарея. Механизм действия активатора β -3-адренорецепторов сибутрамина заключается в усилении термогенеза.

Липосакция (локальное отсасывание жира) активно пропагандируется косметологами, но в контролируемом исследовании было показано, что масса, потерянная в результате липосакции, в дальнейшем восстанавливается, поэтому эта процедура не имеет стратегического значения у лиц со значительным ожирением. Поскольку при тяжелом ожирении (ИМТ более 40 кг/м²) риск внезапной смерти увеличивается в 15–30 раз, приходится рассматривать такие варианты лечения этих больных, как назначение резко редуцированной диеты и операции на желудочно-кишечном тракте. К последним относятся операция формирования малого желудка (гастропластика) или обходное шунтирование желудка, а также резекция части тонкой кишки.

Успешно осуществляемая программа снижения массы тела определенно уменьшает риск или выраженность таких осложнений, как артериальная гипертензия, гиперлипидемия и нарушение толерантности к углеводам. Прогностически наилучшими вариантами такой программы являются стабилизация массы тела и его медленная коррекция, тогда как резкие перепады массы влекут за собой повышенную летальность.

14.3. Липодистрофии

К липодистрофиям относят группу малоизученных клинических синдромов с неясным патогнезом, при которых подкожный жировой слой отсутствует (липоатрофия) либо на значительных частях поверхности тела (парциальная липоатрофия), либо практически полностью (тотальная липоатрофия), или имеется избыточный (липогипертрофия) подкожный жировой слой на более или менее значительных участках тела.

Наиболее часто нарушениям липидного метаболизма при всех формах липодистрофий сопутствуют инсулинорезистентность, гиперлипидемия и гиперинсулинемия, нередко в сочетании с особыми формами сахарного диабета.

К л а с с и ф и к а ц и я. Современная классификация липодистрофий базируется на разделении этих состояний по происхождению (семейная или приобретенная форма) и по характеру распределения жира — тотальная или парциальная липодистрофия.

Классификация липодистрофий

1. Врожденные липодистрофии:
 - семейная генерализованная (синдром Сейпа—Берардинелли)
 - лепречаунизм
2. Приобретенные липодистрофии:
 - липодистрофический диабет Лоренса (генерализованная липодистрофия)
 - гиперлипидемическая липодистрофия
3. Прогрессирующая сегментарная липодистрофия (болезнь Барракера—Симонса)
4. Парциальные липодистрофии:
 - болезнь Вебера—Кристиана
 - болезнь Деркума
 - болезнь Маделунга
5. Постинъекционные липодистрофии:
 - после инъекций инсулинов с $\text{pH} < 7$
 - после инъекций наркотических препаратов

Этиология и патогенез. В большинстве случаев этиология и патогенез как липоатрофий, так и липогипертрофий неизвестны. Допускается как гипоталамо-гипофизарный генез заболеваний с увеличением выработки жиромобилизующих факторов гипофиза (возможно, фрагментов гормона роста), так и нарушение чувствительности рецепторов жировой ткани к инсулину. Вероятно, различные формы липодистрофий имеют различный патогенез. Предполагается, что выделенное некоторыми исследователями из мочи больных с липодистрофиями особое жиромобилизующее вещество может оказаться фактором некроза опухолей, способным ингибировать липопроотеинлипазу. Доказано, что при генерализованной липодистрофии активность липопроотеинлипазы снижена, а уровень печеночной липазы нормален. Наличие аномальных жиромобилизующих факторов может объяснить природу тотальной, но не парциальной липоатрофии. В последнем случае при аутотрансплантации жировых клеток из непораженной зоны в пораженную происходит исчезновение жира, а аутотрансплантация единичных адипоцитов из пораженной области в интактную сопровождается

реаккумуляцией жира. Эти данные позволяют предполагать аутокринные или паракринные механизмы развития парциальной липодистрофии. При микроскопическом исследовании количество жировых клеток при липодистрофии резко уменьшено, а в единичных имеющихся клетках отсутствуют триглицериды. В то же время печень часто оказывается перегружена жиром и в ретикулоэндотелиальной системе определяются нагруженные жиром макрофаги.

К числу наиболее тяжелых форм относится *синдром Сейпа—Берардинелли* (синдром Берардинелли, тотальная липодистрофия и акромегалоидный гигантизм, врожденный липоатрофический диабет). Заболевание проявляется с рождения. Характерными признаками синдрома являются полное исчезновение подкожной жировой клетчатки, инсулинорезистентность, сахарный диабет, гиперлипидемия, гепатомегалия. Также достаточно часто выявляются цирроз печени, склерокистоз яичников, гирсутизм, вирильный синдром. Для пациентов типичны грубая кожа, большие кисти и стопы, пигментированные участки акантоза в области шеи и подмышечных впадин. Синдром наследуется аутосомно-рецессивно. Прогноз для жизни плохой, гибель детей наступает в основном на 3—5-м году жизни, чаще от печеночной недостаточности.

При *синдроме лепречаунизма* (синдром Донохью) также имеются липоатрофия подкожной жировой клетчатки и выраженная инсулинорезистентность. Внешними признаками являются гротескные черты лица с гипертелоризмом, выпуклыми глазами, плоской переносицей, толстыми губами, большими низко расположенными губами. Для больных характерно увеличение грудных желез, клитора, половых губ, полового члена. Характерны тошачковая гипогликемия, постпрандиальная гипергликемия и гиперплазия панкреатических островков (Лангерганса), связанные с инсулинорезистентностью. Последняя в свою очередь связана с мутацией гена рецептора инсулина, который расположен на хромосоме 19 (19p13.3—p13.2). Смерть пациентов, как правило, наступает на первом году жизни.

Синдром генерализованной липодистрофии, или липодистрофический диабет Лоренса, относится к приобретенным липодистрофиям. В единичных случаях удается доказать факт наследственной отягощенности, что значительно затрудняет крайне низкая из-за поликистоза яичников фертильность больных. Генерализованная липодистрофия манифестирует, как правило, в подростковом возрасте и чаще встречается у женщин. Ведущим клиническим признаком заболевания является отсутствие подкожного жирового слоя на большей части поверхности тела. Другими проявлениями заболевания являются сахарный диабет с выраженной инсулинорезистентностью, гиперлипидемия, поликистоз яичников с гирсутизмом и вирилизацией клитора, *acanthosis nigricans*. Возможны акромегалоидизация внешности, ускоренный допубертатный рост, жировая дистрофия печени с исходом в цирроз. Причиной гибели больных является обычно печеночная недостаточность или кровотечение из расширенных вен пищевода.

Основные клинические различия синдрома Сейпа—Берардинелли, лепречаунизма и генерализованной липодистрофии заключаются во времени возникновения и тяжести симптоматики.

Наиболее доброкачественным течением отличается развивающаяся в зрелом возрасте *гиперлипидемическая липодистрофия* (гипермускулярная липодистрофия), которая иногда рассматривается как один из вариантов генерализованной липодистрофии. Гиперлипидемическая липодистрофия манифестирует в зрелом возрасте, проявляясь тотальным или парциальным исчезновением подкожной жировой клетчатки и нарушением толерантнос-

ти к глюкозе. Заболевание обычно развивается постепенно, исподволь, иногда после вирусных или инфекционных заболеваний. В ряде случаев в качестве провоцирующего фактора больные указывают на перенесенный вирусный гепатит. Варианты заболевания включают формы с тотальной и с парциальной липодистрофией, при этом могут поражаться либо верхняя половина туловища, лицо и конечности с сохранением абдоминального жира (синдром Йохансена), либо, наоборот, поражаются туловище и грудная клетка, но лицо остается округлым. Возможен также вариант с практически полным исчезновением подкожной жировой клетчатки, за исключением лица и туловища (синдром Дуннигана—Коберинга). Поскольку чувствительность мышц к инсулину сохранена, в ряде случаев выявляется гипертрофия скелетной мускулатуры. Так же, как и при формах, развивающихся в раннем детстве, возможно формирование жировой дистрофии печени, но цирроз развивается редко.

Наиболее убедительным доказательством справедливости объединения липогипертрофий и липоатрофий в одну группу заболеваний является **синдром Барракера—Симонса**, сопровождающийся обеими формами липодистрофий. Этим термином обозначают приобретенную форму парциальной липодистрофии, возникающую обычно в детстве, иногда после перенесенной нейроинфекции или ревматизма, и поражающую преимущественно девочек, при которой похудание верхней половины туловища сочетается с избыточным отложением жира в нижней половине. По мнению ряда авторов, к синдрому Барракера—Симонса следует относить также те формы парциального ожирения, при которых в верхней половине туловища нет избыточного отложения жира и он локализуется исключительно в нижней половине. Заболевание часто дебютирует фебрильной лихорадкой, начинается с поражения лица с последующим вовлечением шеи, верхних конечностей и туловища. В патогенезе предполагается локальная аномалия рецепторов к инсулину. Основные клинические проявления сходны с таковыми при синдроме гипермускулярной липодистрофии. К диагностическим критериям синдрома Барракера—Симонса относятся практически полное исчезновение подкожной жировой клетчатки в верхней половине туловища, ожирение нижних отделов, гиперлипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, гепатомегалия. Все признаки, кроме первого, не являются обязательными.

Парциальные липодистрофии представляют собой разнородную группу заболеваний неустановленной этиологии, включающую в качестве одного из важнейших клинических признаков наличие болезненных или безболезненных участков липогипертрофий на фоне неизменной подкожной жировой клетчатки.

Болезнь Вебера—Кристиана (рецидивирующий ненагнаивающийся узловатый панникулит, болезнь Пфейфера—Вебера—Кристиана) — довольно редко встречающаяся патология, которая относится к системным поражениям жировой ткани. Заболевание характеризуется острым началом и рецидивирующим течением с повторением типичных циклов появления в различных частях подкожной жировой клетчатки болезненных полиморфных узлов, что сопровождается повышением температуры тела, развитием общего недомогания, редко ломотой в костях, чувством разбитости. Острая фаза длится несколько недель. Узлы формируются глубоко в подкожной жировой клетчатке, однако достаточно часто спаяны с кожей. Кожа над узлами в начале заболевания не изменена, в последующем может появиться гиперемия, сменяющаяся цианозом. Узлы при пальпации болезненны. Специфическая гистологическая картина характеризуется инфильтрацией

жировой ткани одно- и многоядерными макрофагами (липофагами) вокруг лизирующихся жировых клеток. В поздние сроки заболевания развивается атрофия жировой ткани, которая постепенно замещается соединительной, что приводит к характерному появлению втянутости кожи на месте бывшего узла. Известны случаи 20-летнего течения заболевания со множеством рецидивов.

При отсутствии поражения внутренних органов прогноз благоприятный. При возникновении на фоне системных заболеваний (системные коллагенозы, лимфомы и гистиоцитоз, болезни поджелудочной железы) прогноз определяется характером системного заболевания.

Болезнь Деркума (болезненный липоматоз, болезной адипоз) представляет собой заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием в подкожной клетчатке множественных болезненных липом или диффузно локализованных жировых образований. Заболевание чаще встречается у женщин в постменопаузе. Болезнь Деркума характеризуется медленным, постепенным развитием. С начала заболевания доминируют астения, мышечная слабость, депрессивные состояния, снижение памяти, головные боли, ипохондрические состояния, парестезии. На этом фоне формируются множественные несимметричные липоматозные узлы различной локализации, часто достигающие гигантских размеров, четко отграниченные от окружающих тканей, резко болезненные при пальпации. Кисти и стопы никогда не поражаются. Наиболее частая локализация узлов — предплечья и плечи, бедра, туловище, редко лицо. Диагностическими критериями заболевания являются наличие болезненных подкожных узелков, отсутствие лихорадки и некротизации. Консервативное лечение разработано плохо и сводится к назначению нестероидных противовоспалительных препаратов. Хирургическое лечение обычно неэффективно из-за высокой частоты рецидивирования вблизи места операции и проводится лишь при появлении симптомов сдавления.

Болезнь Маделунга (воротник Маделунга, множественный симметричный липоматоз) представляет собой доброкачественный билатеральный симметричный липоматоз шеи. У некоторых больных дополнительно обнаруживаются симметричные липомы на туловище и конечностях. Липомы не спаяны с кожей, кожные покровы над липомой не изменены. Этиология заболевания неизвестна, хотя прогрессирование заболевания совпадает с периодами злоупотребления алкоголем, а абстиненция уменьшает объем жировой ткани. Гистологически липоматозные разрастания состоят из белой жировой ткани, появляются вначале в затылочной области, переходя постепенно на переднебоковые отделы шеи. Крайне редко отмечается переход жировых разрастаний ниже VI шейного позвонка с распространением на межлопаточную область и надключичные пространства. При крайней выраженности липоматоза образуется кольцевидная липома шеи толщиной до 15 см и массой до 8 кг. Заболевание отличается длительным доброкачественным течением. Вначале доминируют жалобы на изменение внешнего вида и чувство напряжения в затылочной области. Боли возможны лишь при глубоком прорастании жировой ткани в пространства шеи со сдавлением нервных стволов, в том числе сосудисто-нервного пучка шеи. При этом наблюдаются расстройства дыхания, дизартрия, дисфагия, стенокардия, тахикардия, головные боли и т.д. В ряде случаев развивается псевдомиопатический синдром. Консервативное лечение неизвестно, хирургическое сопряжено с высоким риском из-за нарушений топографических соотношений органов шеи вследствие разрастаний жировой ткани.

14.4. Нервная анорексия и булимия

Нервная анорексия (an — отрицание, orexis — стремление, позыв к еде) — патологическое пищевое поведение, проявляющееся либо сознательным отказом от еды, либо использованием различных методов (искусственное вызывание рвоты, прием слабительных, мочегонных средств) для уменьшения поступления пищевых веществ в организм с целью коррекции внешности, приводящее к выраженным эндокринным и соматическим нарушениям.

Нервная анорексия наиболее распространена в северных европейских странах, где, по обобщенным статистическим данным 1985 г., она составила 4,06 случаев на 100 тыс. населения. Распространенность нервной анорексии значительно выше среди молодых девушек и составляет до 1 % в возрасте 16—18 лет. Заболевание встречается главным образом у лиц женского пола, учащихся балетных школ, спортсменок, а также среди студентов высших учебных заведений.

Начиная с 60-х годов XX века отмечается значительный рост заболеваемости нервной анорексией, что объясняют изменением критериев красоты с идеализацией хрупкого телосложения. Так, по данным специальных опросов среди старшеклассниц, выявлено следующее: 40 % девочек считают, что они имеют избыточную массу тела, в то время, как реально этот избыток был у 4 % опрошенных. В странах Запада 11 % 15-летних девочек используют искусственно вызываемую рвоту как метод коррекции массы тела, 8 % — анорексигенные препараты, 7 % — слабительные средства.

Этиология. Причины развития нервной анорексии не установлены. Ее возникновение с позиций фрейдизма трактуют как «бессознательное бегство от половой жизни», «стремление вернуться в детство», «отказ от беременности», «фрустрация оральной фазы» и т.д. Современная психиатрия рассматривает различные формы нарушения пищевого поведения и как самостоятельные заболевания, и как клинические синдромы при психических заболеваниях и расстройствах.

Большое значение придается преморбидным особенностям личности, физическому и психическому развитию, воспитанию, микросоциальным факторам. В семьях девочек с нервной анорексией много лиц с алкоголизацией, наркоманией, депрессиями. Характерные аномалии пищевого поведения, включающие периоды потребления избыточного количества пищи с периодами отказа от еды, зачастую детерминированы семейными особенностями пищевого поведения. Заболеванию особенно подвержены девочки с достаточно высоким интеллектом и эмоциональной лабильностью, склонностью к депрессиям, kleptomanii, фобиям, лица с истероидными, шизоидными, параноидальными типами личности. Подчеркивается значительная редкость нервной анорексии у лиц мужского пола, у которых она встречается в основном при психических заболеваниях.

Нервная анорексия возникает в перипубертатном периоде, т.е. на фоне физиологических изменений в эндокринной системе, характерных для этого периода. Формирование булимической формы нервной анорексии также связывают с преморбидными особенностями функции гипоталамо-гипофизарной системы. Несомненно наличие генетической предрасположенности к развитию нервной анорексии. Конкордантность у однояйцевых близнецов составляет 50 %, у сестер, не являющихся близнецами, — 20 %.

Патогенез. Так же, как и при другой форме нарушений пищевого поведения — ожирении, в патогенезе нервной анорексии рассматриваются как психические, так и гуморальные факторы, в частности нарушения об-

мена биогенных аминов и пептидов, регулирующих пищевое поведение (избыток серотонинергических влияний). В последнее время регистрируется отчетливый патоморфоз заболевания, в частности начинает доминировать булимическая форма. Объясняют это большей доступностью пищевых продуктов, культом роскошной жизни, вынуждающим, с одной стороны, употреблять большое количество продуктов, а с другой — удерживать социально приемлемые стандарты тела, используя искусственные методы уменьшения количества поступающих продуктов. Подобные эпизоды были названы синдромом пищевого «кутежа», «опьянения», «переедания». Появился термин «нервная булимия».

Психиатры выделяют нервную булимию в отдельный, отличный от нервной анорексии синдром. Разбирая эндокринологические и соматические аспекты этих нарушений, мы считаем возможным рассматривать их совместно. Парадоксально, но между двумя крайними формами нарушений пищевого поведения: анорексией (булимией) и ожирением — есть немало общего. На первых этапах булимии больные могут иметь избыточную массу тела. В группу риска формирования нервной анорексии входят девочки с небольшим избытком массы тела. Как при ожирении, так и при нервной анорексии имеются выраженные эмоционально-личностные нарушения, мешающие гармоничному развитию личности.

Голодание, приводящее к истощению, вызывает вторичные нейроэндокринные и метаболические изменения, в частности уменьшение уровня лептина, которые в свою очередь оказывают воздействие на церебральные структуры, в первую очередь на продукцию нейропептида Y. Последний может являться тем звеном, которое обеспечивает связь контроля за потреблением пищи и секреции гонадолиберина. Этот пептид отвечает как за регуляцию пищевого поведения, так и за регуляцию гонадотропной функции гипофиза. Его действие преимущественно направлено на подавление пульсирующего выброса гонадолиберина гипоталамусом. В ответ на пищевую депривацию эндогенный уровень нейропептида Y повышается.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. Нервная анорексия и нервная булимия — хронические заболевания с рецидивирующим течением, требующие длительного лечения, приводящие без лечения к летальному исходу у 5—11 % больных. Выделяют несколько периодов заболевания — начальный, аноректический, кахексический, период редукции нервной анорексии. В первом периоде происходит формирование дисморфомании (недовольство внешностью, стремление к коррекции недостатка). Второй этап (анорексический) заканчивается похуданием на 25—50 % от исходной массы тела и представлен широкой клинической симптоматикой, вторичными соматическими нарушениями, изменениями в эндокринной системе. Больные диссимулируют свое заболевание, утверждают, что у них нет аппетита, однако при психологическом обследовании они демонстрируют высокую пищевую потребность, т.е. истинной анорексии у них нет. Эти больные много и охотно говорят о пище, любят готовить, активно угощают гостей, младших братьев и сестер. В то же время больные нередко делят пищу на «хорошую», к которой относят овощи и фрукты, и «плохую», т.е. содержащую жиры и углеводы. Не зная о существовании незаменимых жиров и о необходимости углеводов для обеспечения энергетических потребностей, пациентки ограничивают себя в приеме пищи, используют интенсивные физические нагрузки, 50—60 % больных не выдерживают чувства голода и вызывают рвоту после приема пищи, у части больных рвота связана с возникающими приступами булимии. Рвота вначале сопровождается неприятными вегетативными проявлениями, но быстро становится привычной. После

нее и промывания желудка большим количеством воды у больных возникает чувство легкости, удовольствия от «очищенности», «освобождения от плохой пищи». Больные применяют и пассивные способы похудения — прием мочегонных и слабительных средств. В результате возникают грубые метаболические расстройства. Практически у всех на этом этапе наступает аменорея (сохранение у некоторых девочек менструаций на фоне низкого индекса массы тела объясняется непропорциональным исчезновением мышечной ткани при сохранении минимально достаточной для производства лептина жировой).

Уменьшение объема циркулирующей жидкости и электролитные нарушения ведут к появлению брадикардии и артериальной гипотензии. По-видимому, за счет нарушения периферической конверсии T_4 в T_3 формируется характерный для всех кахексических состояний «синдром низкого T_3 », которым объясняют гипотермию, зябкость, сухость кожи, алопецию. В генезе кожных поражений важную роль играет и дефицит жирорастворимых витаминов.

Поражение желудочно-кишечного тракта уже на ранних этапах нервной анорексии начинается с разрушения зубной эмали под влиянием кислого содержимого желудка в условиях привычной рвоты. В дальнейшем нарушается моторика кишечника, возникает запор.

У больных с отказом от приема пищи отмечается хроническая гипогликемия. В литературе встречаются описания гипогликемических ком у больных с нервной анорексией.

Появление нарушений менструального цикла обусловлено снижением уровня гонадотропинов, их секреция аналогична таковой у девочек в допубертатном периоде. На фоне восстановления массы тела появляются эпизоды ночного пульсирующего выброса ЛГ и ФСГ, напоминающие секрецию в пубертатном периоде. У больных с булимией аменорея чаще возникает без выраженного дефицита массы тела. Возможно, что особому «рвотному» поведению больных соответствуют изменения в системе нейропептидов, нейротрансмиттеров мозга, которые воздействуют на гипоталамические механизмы регуляции менструальной функции.

При введении больным люлиберина отмечается сниженный по сравнению со здоровыми выброс ЛГ и ФСГ. Хроническая ановуляция и снижение продукции эстрогенов, а также нарушение ароматизации надпочечниковых андрогенов в уменьшенной по объему жировой ткани ведут к появлению избыточного оволосения. Нервно-психические факторы также имеют значение как в периоды восстановления менструаций, так и в начале их нарушений.

Несмотря на развивающееся похудание и очевидные признаки трофических расстройств и авитаминоза, больные сохраняют двигательную и интеллектуальную активность, что является кардинальным отличительным признаком нервной анорексии от формально сходных с ней по синдрому потери массы и нарушений менструальной функции эндокринопатий, таких как гипопитуитаризм.

Из-за длительной аменореи развивается остеопороз. Поскольку остеопения возникает у больных в период набора пиковой массы кости, перенесенная в юности нервная анорексия заставляет относить этих женщин к группе высокого риска возникновения переломов костей в перименопаузе.

Похудание более чем на 50 % от исходной массы тела приводит к кахексии, и при отсутствии медицинской помощи развивается кахексический этап заболевания (рис. 14.5, а, б). Больные полностью утрачивают критич-

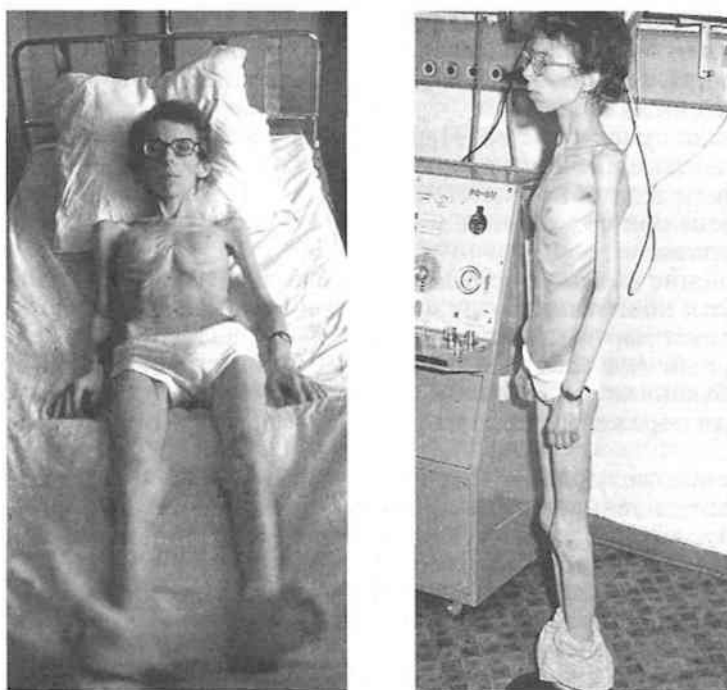


Рис. 14.5. Внешний вид больной с нервной анорексией (а, б).

ческое отношение к своему состоянию, подкожная жировая клетчатка отсутствует, отмечается появление безбелковых отеков, формируются выраженные нарушения электролитного баланса. Это состояние без терапевтического вмешательства приводит к смерти. Типичными для анорексии являются гипокалиемия, абсолютный дефицит калия, внутриклеточный ацидоз. Внезапную смерть больных с нервной анорексией связывают именно с электролитными изменениями. Объем циркулирующей крови сокращается, однако при расчете на 1 кг массы тела отмечается гиперволемия. Описаны случаи летального исхода при проведении чрезмерно активной инфузионной терапии.

Нервная анорексия встречается у молодых девушек, больных сахарным диабетом, и тогда она бывает причиной несобъяснимого лабильного течения заболевания. Наличие болезней, связанных с нарушениями пищевого поведения у больных сахарным диабетом I типа, крайне отрицательно сказывается на компенсации углеводного обмена и развитии осложнений.

Д и а г н о с т и к а. Диагноз нервной анорексии чаще всего ставится больным, когда у них уже имеется выраженный дефицит массы тела. Это объясняется тщательной симуляцией сознательного отказа от приема пищи, вызыванием рвоты приемом слабительных и мочегонных средств. В связи с этим проходит несколько лет с момента возникновения заболевания до правильного установления диагноза.

Больные длительно обследуются у терапевтов, гастроэнтерологов, онкологов и чаще всего эндокринологов и гинекологов в поисках соматической и эндокринной патологии, подвергаются даже оперативным вмешательствам. Именно потому, что больным часто ставится ошибочный диа-

гноз несуществующей эндокринной патологии, в первую очередь гипотифарной кахексии, и назначается заместительная терапия, во многих учебниках по базисным дисциплинам нередко в качестве иллюстрации гипотифарной кахексии демонстрируют больных с нервной анорексией. Подмену легко обнаружить, если внимательно рассмотреть иллюстрацию, поскольку в отличие от гипотифарной недостаточности при нервной анорексии всегда сохранено половое оволосение.

Именно на примере нервной анорексии можно продемонстрировать катастрофические последствия игнорирования клинической картины заболевания и возведения в ранг единственного критерия диагноза лабораторных показателей, в первую очередь результатов гормональных исследований.

Американской ассоциацией психиатров были предложены следующие критерии диагноза нервной анорексии (классификация психических заболеваний, DSM-IV).

1. Панический ужас перед возможностью прибавки массы тела, который не уменьшается, несмотря на похудание.

2. Серьезное беспокойство о своей внешности, при этом впечатление от внешности является основой самочувствия, несмотря на возможные серьезные отклонения от нормы в показателях здоровья.

3. Отказ сохранить массу тела выше минимально нормальной для своего возраста и роста.

4. Аменорея.

Аналогичным образом предложены критерии диагноза нервной булимии.

1. Повторяющиеся эпизоды переедания (частое употребление большого количества пищи в ограниченные промежутки времени, по крайней мере 2 раза в неделю на протяжении 3 мес).

2. Потребление высококалорийной, легкоусвояемой пищи во время приступов «обжорства» (иногда энергетическая ценность съеденной пищи превышает 5000 ккал).

3. Незаметный прием большого количества пищи во время приступа (потеря контроля за приемом пищи).

Представленные схемы не отражают полностью клинической картины заболевания, в первую очередь это относится к тяжести соматоэндокринных нарушений, характеристике личностных особенностей.

При исключении соматической патологии эндокринологу нужно дифференцировать нервную анорексию от болезни Симмондса, надпочечниковой недостаточности. Необходима дифференциальная диагностика с неврозом. Дифференциальная диагностика базируется в первую очередь на клинической картине, а не на результатах гормональных исследований.

Как уже отмечалось ранее, нервная анорексия и булимия ведут к изменению практически всех гормональных показателей, что, к сожалению, нередко заставляет родственников больной вновь и вновь искать более «престижную» эндокринную патологию и отказываться от реальной помощи психиатра.

В России, с традиционной боязнью психиатрической помощи, подобные ошибки нередко становятся фатальными. Следует всегда помнить, что именно нервная анорексия является основной причиной потери массы тела у девочки-подростка и юной девушки. Можно выделить следующие ключевые отличительные особенности больных с нервной анорексией.

- Несмотря на значительную потерю массы тела, сами больные не предъявляют жалоб на снижение массы тела.
- Эпизоды рвоты, приема слабительных и мочегонных скрываются самими больными и выявляются только при активном опросе.
- Физическая и психическая активность сохраняется, вплоть до кахексического состояния. Развитие у больной с нервной анорексией слабости и прекращение ею привычной деятельности — признак тяжелых и опасных для жизни электролитных расстройств, что является прямым показанием для немедленной госпитализации.
- В отличие от гипопитуитаризма при нервной анорексии сохранено лобковое и подмышечное оволосение.
- У больных, вызывающих для коррекции массы тела рвоту, выявляются истончение пальцев (обычно указательных и средних) и участки оомозелелостей на коже пальцев.

Типичными для нервной анорексии гормональными сдвигами являются увеличение уровня тестостерона и снижение содержания эстрадиола, что объясняется не только центральным нарушением продукции гонадолиберина, но и прямым действием собственно голодания и изменением функции ферментных систем, участвующих в синтезе этих стероидов и их метаболизме в тканях.

Уровни свободного T_4 , общего T_4 , тироксинсвязывающего глобулина находятся в пределах нормы, однако содержание сывороточного T_3 снижается, что вызвано изменением периферической конверсии T_4 в T_3 и расценивается как компенсаторная реакция, способствующая сохранению энергии в условиях истощения и дефицита массы тела.

Увеличение плазменного уровня кортизола, исследование которого производилось в поисках гипоталамо-гипофизарной недостаточности (хотя планировалось обнаружение низкого уровня), связано с нарушениями в системе гипоталамус—гипофиз—надпочечники. У больных выявляется значительно сниженная секреция АКТГ в ответ на введение кортикотропин-рилизинг-фактора. У большинства больных с нервной анорексией отмечается отсутствие подавления продукции АКТГ, β -эндорфинов и кортизола в малом дексаметазоновом тесте.

При оценке менструальной функции у пациенток с нервной анорексией и булимией следует помнить, что при незначительном снижении массы тела, преимущественно за счет мышечной массы, может сохраняться не только нормальный менструальный цикл, но и фертильность. «Рвотное» поведение у использующих контрацептивы девочек ведет к нарушению биодоступности препаратов и к возможной беременности, начало которой может быть ошибочно расценено как аменорея. Если задачей эндокринолога при осмотре больных с нервной анорексией является исключение первичной эндокринной патологии, то психиатр должен провести дифференциальный диагноз с шизофренией с анорексическим синдромом, депрессиями.

Л е ч е н и е. В разных странах по-разному подходят к вопросу о том, какой врач (семейный, врач общей практики, психиатр, гинеколог, эндокринолог), на каком этапе и в какой форме (стационар, поликлиника, дневной стационар) должен подключаться к лечению больной с нервной анорексией. Несомненно, что основное и длительное лечение больные должны получать у психиатра, специализирующегося в области ведения больных с нервной анорексией.

Особое внимание отводится выведению пациентки из состояния кахексии. Необходимы обязательная госпитализация в психиатрический стацио-

нар, надзор за адекватным питанием, изоляция от семьи. Наилучший эффект наблюдается при проведении адекватного энтерального питания элементными смесями. Следующим этапом является специфическая терапия психотропными средствами, влияющими на обмен биогенных аминов в головном мозге (пимозид, эглонил, прозак, ципрогептадин), после чего необходима психосоциальная адаптация.

Подбор адекватной психотропной лекарственной терапии индивидуален и осуществляется психиатром, этот же специалист решает вопрос о проведении индивидуальной или групповой психотерапии, являющейся для многих больных альтернативой медикаментозной терапии.

Симптоматическая терапия включает препараты, влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта, и витаминотерапию.

Несмотря на проводимое лечение, не менее чем у 30—40 % больных не происходит восстановления менструальной функции после нормализации массы тела до исходной и поддержания ее стабильной в течение 5—6 мес на фоне отмены психотропных препаратов. Следует помнить, что психотропные препараты в большинстве случаев сами по себе негативно влияют на менструальную функцию. Таким образом, после восстановления массы тела необходимы лечение у гинеколога или эндокринолога и назначение заместительной терапии эстрогенами и прогестинами, а в ряде случаев и стимуляция овуляции кломифеном.

П р о г н о з. Не вполне удовлетворительный. Летальность составляет около 5—11 %, но этот показатель значительно варьирует, по данным публикаций разных лет (от 2—3 % до 16—20 %). Причинами смерти могут быть инфекции, сепсис, некроз кишечника, осложнения терапии, суицидальные попытки на фоне депрессии.

На протяжении 5—6 лет заболевание сохраняется у 40—60 % больных. Выздоровление происходит главным образом между 6-м и 12-м годами после начала заболевания. Но только 64 % больных в итоге можно считать полностью излеченными. Серьезным является прогноз и в отношении восстановления фертильности, а также тактики ведения беременности у женщин с анорексией. Рецидив заболевания во время беременности создает тяжелую угрозу плоду.

Приложение 1

НОРМАЛЬНЫЕ УРОВНИ ГОРМОНОВ И ИХ МЕТАБОЛИТОВ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ

Гормон	Биологическая жидкость	В единицах СИ	В традиционных единицах	Коэффициент пересчета в единицы СИ
Адреналин	Плазма крови	170—520 пмоль/л	30—95 пг/мл	5,458
	Суточная моча	0—122 нмоль/сут	0—22,4 мкг/сут	5,458
Норадреналин	Плазма крови	0,3—2,8 пмоль/л	15—475 пг/мл	0,0059
	Суточная моча	72—505 нмоль/сут	12,1—85,5 мкг/сут	5,911
АКТГ	Плазма	4—22 пмоль/л	20—100 пг/мл	0,22
Альдостерон — стоя — лежа	Сыворотка, плазма крови	111—860 пмоль/л	4—31 нг%	27,74
		0—444 пмоль/л	0—16 нг%	27,74
	Суточная моча	47—122 нмоль/сут	17—44 мкг/сут	
Активность ренина плазмы — лежа — стоя	Плазма	0,14—0,44 нг/л/сут	0,5—1,6 мг/мл/ч	0,28
		0,53—1 нг/л/сут	1,9—3,6 нг/мл/ч	0,28
Ванилилминдальная кислота	Суточная моча	2,5—45 мкмоль/сут	0,5—9 мг/сут	5
5-Гидроксииндолилуксусная кислота	Суточная моча	5—48 мкмоль/сут	1—9 мг/сут	5,23
17-Гидроксипрогестерон — мужчины — женщины	Сыворотка, плазма крови	1,5—7,5 нмоль/л	0,5—2,5 мкг/л	3,026
		1—13 нмоль/л	0,3—4,2 мкг/л	3,026
Дегидроэпиандростерона сульфат	Сыворотка крови	5,4—9,2 мкмоль/л	820—3380 нг/мл	0,0027
Кортизол	Сыворотка, плазма крови	220—660 нмоль/л	8—24 мкг%	27,59
	Суточная моча	55—193 нмоль/сут	20—70 мкг/сут	2,759

ЛГ — мужчины — женщины (базальный уровень) — женщины (овуляторный пик)	Сыворотка крови	5—20 ЕД/л	5—20 мМЕ/мл	1
		5—25 ЕД/л	5—25 мМЕ/мл	1
		25—100 ЕД/л	25—100 мМЕ/мл	1
ФСГ — мужчины — женщины (базальный уровень) — женщины (овуляторный пик)	Сыворотка крови	5—20 ЕД/л	5—20 мМЕ/мл	1
		5—20 ЕД/л	5—20 мМЕ/мл	1
		12—30 ЕД/л	12—30 мМЕ/мл	1
Пролактин	Сыворотка крови	2—15 мкг/л	2—15 нг/мл	1
Эстрадиол — мужчины — женщины (базальный уровень) — женщины (овуляторный пик)	Сыворотка крови	<180 пмоль/л	<50 пг/мл	3,671
		70—220 пмоль/л	20—60 пг/мл	3,671
		>740 пмоль/л	>200 пг/мл	3,671
Прогестерон — мужчины — женщины (фолликулярная фаза) — женщины (лютеиновая фаза)	Сыворотка крови	<6 нмоль/л	<2 нг/мл	3,180
		<6 нмоль/л	<2 нг/мл	3,180
		6—64 нмоль/л	2—20 нг/мл	3,180
Тестостерон — мужчины — женщины	Сыворотка, плазма крови	10—35 нмоль/л	3—10 нг/мл	3,467
		<3,5 нмоль/л	<1 нг/мл	3,467
Паратгормон интактный	Сыворотка крови	10—65 нг/л	10—65 пг/мл	1
ТТГ	Сыворотка крови	0,35—5,5 мМЕ/л	0,35—5,5 мкМЕ/мл	1
T ₃ (общий)	Сыворотка крови	1,2—3,4 нмоль/л	75—220 нг/дл	0,015
T ₃ (свободный)	Сыворотка крови	3,8—7,7 пмоль/л	0,3—0,6 мкг/дл	12,87
T ₄ (общий)	Сыворотка крови	65—155 нмоль/л	5—12 мкг/дл	12,87
T ₄ (свободный)	Сыворотка крови	9—28 пмоль/л	0,7—2,18 мкг/дл	12,87
Гормон роста — мужчины — женщины — дети препубертатного возраста	Сыворотка крови	0—264 пмоль/л	0—6 нг/мл	44
		0—440 пмоль/л	0—10 нг/мл	44
		0—880 пмоль/л	0—20 нг/мл	44

Приложение 2

ИЗВЛЕЧЕНИЯ ИЗ МЕЖДУНАРОДНОЙ СТАТИСТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ (МКБ-10) КОДЫ НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (СОКРАЩЕННЫЙ ВАРИАНТ)

БОЛЕЗНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (E00—E07)

- E00 Синдром врожденной йодной недостаточности
 - E00.0 Неврологическая форма
 - E00.1 Микседематозная форма
 - E00.2 Смешанная форма
 - E01.0 Диффузный (эндемический) зоб, связанный с йодной недостаточностью
 - E01.1 Многоузловой (эндемический) зоб, связанный с йодной недостаточностью
- E02 Субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности
- E03 Другие формы гипотиреоза
 - E03.0 Врожденный гипотиреоз с диффузным зобом
 - E03.1 Врожденный гипотиреоз без зоба
 - E03.2 Гипотиреоз, вызванный медикаментами и другими экзогенными веществами
 - E03.3 Постинфекционный гипотиреоз
 - E03.4 Атрофия щитовидной железы (приобретенная)
 - E03.5 Микседематозная кома
- E04 Другие формы нетоксического зоба
 - E04.0 Нетоксический диффузный зоб
 - E04.1 Нетоксический одноузловой зоб
 - E04.2 Нетоксический многоузловой зоб
- E05 Тиреотоксикоз
 - E05.0 Тиреотоксикоз с диффузным зобом
 - E05.1 Тиреотоксикоз с токсическим одноузловым зобом
 - E05.2 Тиреотоксикоз с токсическим многоузловым зобом
 - E05.3 Тиреотоксикоз с эктопией тиреоидной ткани
 - E05.4 Тиреотоксикоз искусственный
 - E05.5 Тиреоидный криз или кома
- E06 Тиреоидит
 - E06.0 Острый тиреоидит
 - E06.1 Подострый тиреоидит
 - E06.2 Хронический тиреоидит с преходящим тиреотоксикозом
 - E06.3 Аутоиммунный тиреоидит

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ (E10—E14)

Следующие четвертые знаки используются с рубриками E10—E14:

- .0 С комой
- .1 С кетоацидозом
- .2+ С поражениями почек
- .3+ С поражениями глаз
- .4+ С неврологическими осложнениями
- .5 С нарушениями периферического кровообращения
- .6 С другими уточненными осложнениями

- .7 С множественными осложнениями
- .8 С неуточненными осложнениями
- .9 Без осложнений
- E10 Инсулинзависимый сахарный диабет.
Включены: диабет (сахарный):
 - лабильный
 - с склонностью к кетозу
 - с началом в молодом возрасте
 - тип I.
- E11 Инсулиннезависимый сахарный диабет (включено: диабет сахарный без ожирения, с ожирением: без склонности к кетозу, с началом в зрелом возрасте, стабильный, тип II)
- E12 Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания
- E13 Другие уточненные формы сахарного диабета
- E14 Сахарный диабет неуточненный

ПАТОЛОГИЯ ДРУГИХ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ (E20—E35)

- E20 Гипопаратиреоз
 - E20.0 Идиопатический гипопаратиреоз
 - E20.1 Псевдогипопаратиреоз
 - E20.8 Другие формы гипопаратиреоза
 - E20.9 Гипопаратиреоз неуточненный
- E21 Гиперпаратиреоз и другие нарушения паращитовидной железы
 - E21.0 Первичный гиперпаратиреоз
 - E21.1 Вторичный гиперпаратиреоз
 - E21.2 Другие формы гиперпаратиреоза
- E22 Гиперфункция гипофиза
 - E22.0 Акромегалия и гипофизарный гигантизм
 - E22.1 Гиперпролактинемия
 - E22.2 Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона
- E23 Гипофункция и другие нарушения гипофиза
 - E23.0 Гипопитуитаризм
 - E23.1 Медикаментозный гипопитуитаризм
 - E23.2 Несахарный диабет
- E24 Синдром Иценко—Кушинга
 - E24.0 Болезнь Иценко—Кушинга гипофизарного происхождения
 - E24.1 Синдром Нельсона
 - E24.2 Медикаментозный синдром Иценко—Кушинга
 - E24.3 Эктопический АКТГ-синдром
 - E24.4 Кушингоидный синдром, вызванный алкоголем
- E25 Аденогенитальные расстройства
 - E25.0 Врожденные аденогенитальные нарушения, связанные с дефицитом ферментов
- E26 Гиперальдостеронизм
 - E26.0 Первичный гиперальдостеронизм
 - E26.1 Вторичный гиперальдостеронизм
 - E26.8 Другие формы гиперальдостеронизма
- E27 Другие нарушения надпочечников
 - E27.1 Первичная недостаточность коры надпочечников
Исключены: болезнь Аддисона туберкулезного происхождения (A18.7), синдром Уотерхауса—Фридериксена (A39.1)

- E27.2 Аддисонов криз
- E27.3 Медикаментозная недостаточность коры надпочечников
- E27.4 Другая и неуточненная недостаточность коры надпочечников
Исключены: аденолейкодистрофия (E71.3)
- E27.5 Гиперфункция мозгового слоя надпочечников
- E28 Дисфункция яичников
 - E28.0 Избыток эстрогенов
 - E28.1 Избыток андрогенов
 - E28.2 Синдром поликистоза яичников
 - E28.3 Первичная яичниковая недостаточность
Исключены: менопауза и женский климактерический статус (N95.1) синдром Тернера (Q96.—)
- E29 Дисфункция яичек
 - Исключены:* азооспермия или олигоспермия БДУ (N46)
 - гипофункция яичек, возникшая после медицинских процедур (E89.5)
 - изолированная гонадотропная недостаточность (E23.0)
 - синдром андрогенной резистентности (E34.5)
 - синдром Клайнфелтера (Q98.0—Q98.2, Q98.4)
 - тестикулярная феминизация (синдром) (E34.5)
- E29.0 Гиперфункция яичек
- E29.1 Гипофункция яичек
- E31 Полигландулярная дисфункция
 - E31.0 Аутоиммунная полигландулярная недостаточность
 - E31.1 Полигландулярная гиперфункция
Исключены: множественный эндокринный аденоматоз (D44.8)
- E34 Другие эндокринные нарушения
 - E34.0 Карциноидный синдром
 - E34.4 Конституциональная высокорослость
 - E34.5 Синдром андрогенной резистентности

ОЖИРЕНИЕ И ДРУГИЕ ВИДЫ ИЗБЫТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ (E65—E68)

- E65 Локализованное отложение жира
- E66 Ожирение
 - Исключены:* адипозогенитальная дистрофия (E23.6)
 - болезненный липоматоз [болезнь Деркума] (E88.2)
 - синдром Прадера—Вилли (Q87.1)
- E66.0 Ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов
- E66.1 Ожирение, вызванное приемом лекарственных средств
- E66.2 Крайняя степень ожирения, сопровождаемая альвеолярной гиповентиляцией

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ДРУГИХ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ (C73—C75)

- C73 Злокачественное новообразование щитовидной железы
- C74 Злокачественное новообразование надпочечника
 - C74.0 Коры надпочечника
 - C74.1 Мозгового слоя надпочечника
- C75 Злокачественное новообразование других эндокринных желез и родственных структур
 - C75.0 Паращитовидной железы
 - C75.1 Гипофиза

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Аберрации хромосомные 76, 77
Автономия функциональная щитовидной железы 219
——— тактика лечения 222
Агглютинация сперматозоидов 393
Агенезия гонад «чистая» (кариотип XX) 376
——— (кариотип XY) 376
Аденома(ы) гипофиза 96, 102
——— гормонально-неактивные 142
——— диагностика дифференциальная 99
——— тиреотоксическая 219
——— фолликулярная 215
Адиопоз болевой *см.* Болезнь Деркума
Азооспермия 393
Акромегалия 116
——— диагностика 121
——— клиническая картина 118
——— лечение 123
Амбисексуальность 373
Аменорея 342
——— гипергонадотропная 342, 343
——— лечение 345
——— гипогонадотропная 342, 345
——— классификация 342
——— нормогонадотропная 342, 346
Анализ генетический обратный 74
——— прямой 74
Аналоги инсулина 448
Ангиотензин II 25
——— III 25
Андробластомы 368
Андрогены 329
Андростеромы 282
Ановуляция хроническая 350
Аномалии дифференцировки гениталий 380
Анорексия нервная 613
——— диагностика 616
——— клиническая картина 614
——— лечение 618
Анорхизм 395, 397
Антиандрогены 358
Аплазия матки и влагалища врожденная 347
АПУД-система 24, 559
Аспермия 393
Астеноспермия 393
Ахондроплазия 135
Белки 27
Бесплодие иммунное 408
——— мужское 405
——— классификация 406
——— секреторное 407
——— причины 407
——— экскреторное 408
Бигуаниды 463
Биопсия пункционная щитовидной железы 168
——— яичек 394
Болезнь Аддисона 266
——— аддисонова 289
——— алгоритм диагностики 293
——— Вебера—Кристиана 611
——— Деркума 609, 612
——— Иценко—Кушинга 20, 255
——— Маделунга 612
——— Пфайфера—Вебера—Кристиана *см.* Болезнь Вебера—Кристиана
——— сердца ишемическая при сахарном диабете 486
——— Симмондса 124
——— Хирата *см.* Синдром инсулиновый аутоиммунный
——— Шисна 124, 126
Будимия нервная 614
——— диагностика 616
——— клиническая картина 614
Вазопрессин 20, 93
WDHH-синдром *см.* Випома
Big-пролактинемия 110
Big-Big-пролактин 110
Випома 563, 583
Воротник Маделунга *см.* Болезнь Маделунга
«Вторые мессенджеры» 35, 36, 37
Гастронома 563, 580
——— патогенез клинических проявлений 581
Гермафродитизм 373
——— истинный 379
——— ложный женский 380
——— мужской 381
——— дисгенетичный *см.* Дисгенезия яичек билатеральная
——— причины 374
Гестагены 358
Гигантизм 116
Гинекомастия 413
——— диагностика 416
——— истинная 413

- лечение 417
- патологическая 413
- классификация 414
- Гиперальдостеронизм первичный 267
 - алгоритм диагностики и лечения 275
 - диагностика 271
 - классификация 268
 - клиническая картина 270
 - лечение 274
- Гиперандрогения овариальная, патогенез 352
- Гиперкортизолемиа, причины 261
- Гиперкортицизм *см.* Синдром Кушинга
 - парциальный 253
 - первичный 266, 284
 - тотальный 253
- Гиперпаратиреоз 528
 - вторичный 278, 528, 529, 536
 - классификация 529
 - первичный 527, 529
 - клинические проявления 530
 - лечение 535
 - маркер рентгенологический 533
 - формы клинические 527
 - патогенетические 527
 - третичный 528, 529, 536
- Гиперплазия островков поджелудочной железы 577
- Гиперпролактинемия 108
- Гипогликемия 478
 - кетогенная 580
- Гипогликемия неонатальная 579
 - причины при сахарном диабете 480
 - тяжелая, лечение 482
- Гипогонадизм гиперпролактинемический 108
 - классификация 108
 - формы идиопатические 109
 - у мужчин 394
 - классификация 395
 - симптоматика 396
 - формы допубертатные 396
 - пубертатные 396
- Гипокортицизм 254
 - первичный 284
 - причины развития 285
- Гипопаратиреоз 528, 537
 - классификация 538
 - лечение 542
 - симптомы клинические 539
- Гипоталамус 27, 86
- Гипотиреоз 171, 189
 - врожденный 197
 - признаки клинические 198
 - вторичный 191, 193, 195, 198
 - классификация 190
 - первичный 191, 198
 - «маски» 193
 - периферический 191, 198
 - причины возникновения 191
 - синдромы 192
 - третичный 191
 - транзиторный 198
- Гипофиз 84
 - размеры нормальные 104
- Гирсутизм, алгоритм диагностики 283
 - идиопатический 357
- Глибенкламид 461
- Гликидон 462
- Гликлазид 462
- Гликопротеины 27
- Глимепирид 462
- Глипизид 462
- Глюкагон 560
- Глюкагонома 563, 583
- Глюкобай 465
- Гомеостаз 21
- Гонадобластомы 369, 372
- Гормон(ы) 17, 25
 - адренокортикотропный 92
 - аномальные 45
 - биосинтез 29
 - взаимодействие 32
 - гипоталамуса гипофизотропные 88
 - действие аутокринное 26
 - изокринное 26
 - нейрокринное 26
 - паракринное 26
 - собственно гормональное 26
 - желудочно-кишечные семейства гастри-на 561
 - секретина 561
 - классификация 27, 28
 - лютеинизирующий 92
 - надпочечника 233
 - биосинтез 237
 - механизмы действия 237, 241
 - роста 90
 - секреция 29
 - ритм циркадный 70
 - тиреоидные, основные эффекты 150
 - тиреотропный 89
 - фолликулостимулирующий 92
 - щитовидной железы, биосинтез 150
 - секреция 153
 - яичников 329
- Гормонотерапия заместительная 48
- Гуар 466
- ДВС-синдром 301
- Дериваты аминокислот 27
 - жирных кислот 27
- Дефект генов пептидных гормонов 76, 77
 - мессенджеров внутриклеточный 78, 79
 - 5 α -редуктазы 382, 384
 - ядерных рецепторов гормонов 78, 79
- Дефицит ароматазы 380
- Диабет гестационный 508
 - критерии диагностики 509
 - липоатрофический врожденный *см.* Синдром Сейпа—Берардинелли
 - липодистрофический Лоренса *см.* Синдром генерализованной липодистрофии
 - несахарный 137
 - классификация 137
 - клиническая картина 138

- лечение 140
- панкреатический 425
- фиброкалькулезный 425
- сахарный 423
- беременных 426
- вторичный 425
- гестационный *см.* Диабет сахарный беременных
- диагностика лабораторная 429, 430
- классификация (ВОЗ, 1985) 423
- этиологическая 427
- классы статистического риска 426
- компенсированный, алгоритм периферического лечения пациентов 514
- лечение при беременности 511
- оперативных вмешательствах 512
- обучение пациентов 515
- осложнения сосудистые, ассоциированные с геном 79
- принципы диетотерапии 441
- связанный с недостаточностью питания 425
- симптоматика 428
- типа I 423
- I клиническая картина 435
- I этиология и патогенез 433
- II 423
- II алгоритм лечения 459
- II лечение, принципы общие 457
- II патогенез 438
- II характеристика клинико-лабораторная 437
- II этиология 437
- Диагностика эндокринопатий, методы инструментальные 81
- молекулярная 74
- Дистрофия гонад асимметричная 377
- яичек билатеральная 378
- смешанная 377
- Дисгерминома «чистая» 372
- Дисплазия ольфактогенитальная *см.* Синдром Калмана
- Дисфункция коры надпочечников 253
- врожденная 304
- Железа поджелудочная, анатомия 558**
- часть эндокринная 558
- щитовидная 147
- Железы парашитовидные (околощитовидные), анатомия 517
- эндокринные, гиперфункция 44
- гипофиззависимые, недостаточность 43
- Заболевания гипоталамо-гипофизарные, классификация 104
- методы диагностики инструментальные 96
- лабораторные 95
- физические 93
- йоддефицитные 209
- критерии оценки степени тяжести эпидемиологические 211
- лечение 212
- коры надпочечников 253
- надпочечников, классификация 253
- методы диагностики инструментальные 251
- обусловленные нарушением секреции паратгормона 527
- соматические, сопровождающиеся репродуктивными расстройствами у мужчин 405
- щитовидной железы, классификация 170, 171
- методы диагностики дополнительные 169
- инструментальные 161
- лабораторные 157
- протекающие без нарушения ее функции 172
- эндокринные, ошибки в диагностике 50
- яичников, пробы диагностические функциональные 337
- Зоб Пендера 65
- токсический диффузный 172
- диагностика 176
- лечение 179
- узловой коллоидный 214
- эутиреоидный 213
- Хашимото 202
- эндемический, классификация ВОЗ 157
- Николаева 156
- Изолипан 608
- Инактивация гормонов 40
- Инсиденталомы *см.* Опухоли надпочечников гормонально-неактивные
- Инсулин(ы) 17, 559
- введение подкожное 456
- с помощью шприц-ручки 457
- разной длительности действия 447
- секреция базальная 445
- Инсулинома 563, 571
- алгоритм диагностики 575
- варианты клинического течения 572
- диагностика 573
- лечение 576
- Инсулинотерапия 445, 452
- показания 449
- интенсивная 449
- недостатки 451
- показания 450
- преимущества 451
- Интерсексуальность 373
- Исследование(я) гинекологическое 336
- гормональные 246
- щитовидной железы ультразвуковое 161, 163
- акулята 392
- Йодтиронины 29
- Карлики птицеобразные *см.* Синдром Секеля
- Карциномы 563, 584

- классификация морфогенетическая 585
- Карцинома альдостеронпродуцирующая 284
 - коры надпочечников 281
- Катехоламины 29, 243, 317
- Кетоацидоз диабетический 466
 - диагностика 470
 - лечение 471
 - причины развития 467
- Киста щитовидной железы 215
- Клетки гормонпродуцирующие желудочно-кишечного тракта 560
 - эндокринной частью поджелудочной железы 560
 - Гюртле—Ашкенази 202, 215
 - Лейдига 389
- Климакс мужской, клиническая картина 411
- Кома гиперосмолярная 475
 - критерии диагностики 477
 - особенности лечения 478
 - патогенез 475
 - показатели лабораторные 477
 - некетацидотическая, патогенез 476
 - кетоацидотическая 466
 - инсулинотерапия 473
 - критерии диагностики 477
 - патогенез 468
 - схема лечения 472
 - лактацидотическая, критерии диагностики 477
- Контрацептивы эстроген-гестагенные комбинированные 358
- Кортикостероиды 237, 242
- Кортикоэстрома злокачественная 283
- Краниофарингиома 105
- Криз гиперкальциемический 533
 - тиреотоксический 183
- Крипторхизм 395, 397
- Лактат-ацидоз 483
 - классификация 483
 - клиническая картина 484
- Либерины 88
- Липодистрофия(и) гиперлипидемическая 610
 - гипертрофическая см. Липодистрофия гиперлипидемическая
 - классификация 609
 - парциальные 609, 611
 - тотальная и акромегалоидный гигантизм см. Синдром Сейла—Берардинелли
- Липоматоз болезненный см. Болезнь Деркума
- симметричный множественный см. Болезнь Маделунга
- Липосакция 608
- Макроангиопатия диабетическая 484, 485
- Маркеры костеобразования 524
 - костной резорбции 524
- Меланодермия 289
 - диагностика дифференциальная 290

- Меланоз Рили 290
- Метаболизм гормонов 39
- Метод(ы) определения гормонов биологические 66
 - иммунорадиометрический 67
 - радиоиммунный 66
 - радиорецепторный 67
 - химические 68
- Метформин 463
 - механизм действия 464
 - противопоказания к назначению 465
 - эффекты метаболические 464
- Микседема претибальная 188
- MODY 425
- Надпочечники 231
- NAIR-синдром 352
- Нанизм гипофизарный 129
 - диагностика 132
 - идиопатический 130
 - лечение 137
 - сенильный см. Синдром Гетчинсона—Гилфорда
- Нарушения менструальной функции 332
 - метаболизма гормонов периферического 76, 77
 - овуляторной функции яичников 348
 - классификация 341
 - половой дифференцировки 373
 - классификация 375
 - психосексуальные, классификация 419
 - рецепции гормонов 76
- Невропатия диабетическая 484, 494
 - автономная 497
 - нарушение способности распознавать гипогликемию при ней 499
 - функции зрачка 499
 - потовых желез 499
 - форма гастроинтестинальная 498
 - кардиоваскулярная 497
 - урогенитальная 499
 - классификация 495
 - патогенез 496
 - теории 495
 - сенсомоторная 496
- Недостаточность гормональная острая 43
 - вторичная 285, 299
 - алгоритм диагностики 295
 - острая 301
 - классификация 301
 - лечение 303
 - профилактика 304
 - формы клинические 302
 - патогенез 288
 - первичная 285
 - терапия заместительная 297
 - хроническая 285
 - диагностика 285
 - симптомы 287
 - третичная 285, 299
 - центральная 285, 300
 - критерии диагноза 300
 - соматотропная 128

- классификация 128
 - тестикулярная см. Гипогонадизм у мужчин
 - Неоплазии эндокринные множественные 78, 79
 - Нефропатия диабетическая 484, 490
 - классификация 492
 - Нечувствительность к андрогенам частичная см. Синдром Рейфенштейна
 - Обмен фосфорно-кальциевый 517
 - Ожирение 598
 - андройдное 600
 - гиноидное 600
 - диагностика 605
 - классификация 599
 - клиническая картина 603
 - лечение 607
 - местное 600
 - прогрессирующее 600
 - резидуальное 600
 - стабильное 600
 - этиология 601
 - Окситоцин 20, 93
 - Олигоспермия 393
 - Опухоли гипоталамической области 105
 - гранулезотеклоклеточные 368
 - липидоклеточные 369
 - надпочечников гормонально-неактивные 254, 279
 - хромоаффинные, локализация и симптоматика 587
 - щитовидной железы злокачественные, первые симптомы 225
 - эндокринные поджелудочной железы 563
 - алгоритм диагностики 566
 - классификация гистологическая 564
 - методы топической диагностики 565
 - желудочно-кишечного тракта 563
 - алгоритм диагностики 566
 - методы топической диагностики 565
 - функционально неактивные 590
 - поджелудочной железы 590
 - яичек 417
 - гормонально-активные, классификация 418
 - яичников вирилизирующие 367
 - гормонально-активные 366
 - карциноидные 372
 - классификация 365
 - с функциональной стромой 369
 - Органы Цукеркандля 231
 - Осложнения сахарного диабета поздние 484
 - Остеодистрофия врожденная Олбрайта см. Псевдогипопаратиреоз
 - Остеопения, методы диагностики 526
 - Остеопороз 544
 - диагностика 548
 - классификация 546
 - лечение 548
 - постменопаузальный 545
 - сенильный 545
 - факторы риска развития 547
 - Островки Лангерганса 558
 - основные гормоны 559
 - клетки 559
 - Офтальмопатия эндокринная 185
 - классификация NOSPECS 186
 - Пангипопитуитаризм 47, 124
 - диагностика 126
 - клиническая картина 125
 - лечение 127
 - Панникулит узловатый ненагнаивающийся рецидивирующий см. Болезнь Вебера—Кристиана
 - Паратгормон 517
 - биосинтез и секреция 521
 - Пептиды 27
 - Период климактерический 360
 - Пиюма 591
 - Препараты инсулина человеческого 448
 - кортикостероидов, характеристика 297
 - сахаропонижающие таблетированные 457
 - Признаки узловых образований щитовидной железы 217
 - Причины женского бесплодия 340
 - Проба Лидлла большая см. Тест дексаметазоновый большой
 - малая см. Тест дексаметазоновый малый
 - ортостатическая 250
 - с АКТГ 248
 - кломифеном и гонадотропин-рилизинг-гормоном 392
 - метирапоном (метопивроном) 249
 - хорионическим гонадотропином 392
- Протерия см. Синдром Гетчинсона—Гилфорда
- Прогестерон 329
- Производные сульфонилмочевины 459
 - второй генерации, характеристика 462
 - побочные эффекты 461
- Пролактин 89
- Пролактиномы 110
- Простагландин 24
- Псевдоузлы 216
- Псевдогиперальдостеронизм 276
- Псевдогипопаратиреоз 528, 542
 - типы 543
- Псевдопсевдогипопаратиреоз 528, 543
- Развитие психосексуальное, задержка 419
 - преждевременное 419
 - этапы 418, 419
- Разрыв фолликула преждевременный 348
- Рак щитовидной железы 222
 - анапластический 224
 - группы риска 225
 - классификации 223

- медуллярный 224
- папиллярный 224
- фолликулярный 224
- Расстройства гипогликемические, классификация 570
- Регуляторы эндокринных желез аутокринные 41
- метаболитические 40
- нейрокринные 40
- нервные 40
- паракринные 41
- эндокринные 41
- Резистентность к тиреоидным гормонам общая (генерализованная) 228
- Ретинопатия диабетическая 484, 487
- классификация 488
- Рецепторы гормонов 32
- Рилизинг-гормоны 88
- Savage-синдром 342
- СД II без ожирения 425
- Секретин 17
- Секреция гормонов базальная 30, 70
- Семейство гастрина 561
- полипептида панкреатического 562
- секретина 561
- Сертоли-клеточный синдром см. Синдром Дель Кастильо
- Симптом Грефе 175
- Дальримпла 175
- Жоффруа 175
- Золлингера—Эллисона см. Гастроиннома
- алгоритм диагностики 582
- Кохера 175
- Мебиуса 175
- Розенбаха 175
- Штельвага 175
- Система ренин—ангиотензин—альдостерон 234, 278
- эндокринная 25, 34
- принцип обратной связи 34
- Синдром(ы) Аргайла Робертсона 499
- Ашермана 342, 347
- Барракера—Симонса 611
- Берардинелли см. Синдром Сейпа—Берардинелли
- Ван-Вика—Хеннеса—Росса 112
- Вернера—Моррисона см. Випома
- генерализованной липодистрофии 610
- Гетчинсона—Гилфорда 135
- гипогликемический 568
- постпрандиальный 578
- идиопатический 578
- токсический 569
- формы 569
- гипотиреоза 171
- двуполох гонад см. Гермафродитизм истинный
- Дель Кастильо 402
- диабетической стопы 484, 500
- форма ишемическая 504
- невропатическая 501
- формы клинические 501
- дифференциальная диагностика их 505
- Донохью см. Синдром лепречаунизма
- Дуннигана—Коберинга 611
- изолированного гипопиза 107
- инсулиновый аутоиммунный 579
- истощенных яичников 343
- Иценко—Кушинга 253, 255
- кажущегося избытка минералокортикоидов 276
- Каллманна 53, 342, 345, 395, 403
- карциноидный 584
- клиническая картина 586
- лечение 589
- патогенез отдельных проявлений 585
- Клайнфелтера 122, 395, 399
- климактерический 362
- Кушинга 55, 56, 254
- диагностика 260
- картина клиническая 257
- классификация 254
- лечение 265
- Ларона 128, 132
- лепречаунизма 610
- Лидлла 277
- Лоуренса—Муна—Барде—Бидля 135
- лютеинизация неовулировавшего фолликула 348
- мальабсорбции 290
- Мари—Бамбергера 122
- Марине—Ленхарта 220
- метаболический 440
- множественных эндокринных неоплазий 592
- клинические варианты 592
- 1-го типа (МЭН-1) 593
- 2-го типа 594
- Морганьи—Мореля—Стюарта 99, 606
- Морриса 382
- Мэддока 395, 404
- МЭН-2В 595
- нанизма 128
- наследственные 76
- неадекватной продукции вазопрессина 140
- классификация 141
- нейроэндокринные 116
- Нельсона 266
- нечувствительности к андрогенам 382
- Нунан 377
- панкреатической холеры см. Випома
- Паскуалини 395, 404
- Пейтца—Джегерса 290
- полигландулярной недостаточности 551
- полигландулярные аутоиммунные 285, 551
- компоненты 552
- сравнительная характеристика 554
- 1-го типа 552
- 2-го типа 554
- поликистозных яичников 282, 342, 350
- диагностика 356
- клиническая картина 353

- лечение 357
- патогенез 351
- Прадера 253
- Прадера—Вилли 135
- «пустого» турецкого седла 144
- Расселла—Сильвера 135
- резистентности к тиреоидным гормонам 227
- резистентных яичников 344
- Рейфенштейна 395, 401
- Рокитанского—Кюстнера 342
- рудиментарных яичек см. Дистенезия яичек билатеральная
- Секкеля 135
- Сейла—Берардинелли 610
- Сиппла (МЭН-2А) 594
- Сомоджи 48
- Тернера у мужчин и синдром Нунан 395, 400
- тестикулярной феминизации см. Синдром нечувствительности к андрогенам
- тиреотоксикоза 53, 171
- Турена—Солана—Голе 122
- Уотерхауса—Фридериксена 301
- «фертильных евнухов» см. Синдром Паскуалини
- Хана 107
- XX у мужчин 401
- ХУУ 395, 402
- Шерешевского—Тернера (дистенезия гонад) 56, 342, 376
- Сканирование рентгенофлуоресцентное щитовидной железы 168
- Соматостатин 560
- Соматостатинома 591
- Стадии полового созревания девочек 335
- Статины 88
- Стероидогенез 305
- Стероиды 27
- Стигмы ожирения 604
- Struma ovarii 372
- Сцинтиграфия щитовидной железы 164
- показания 166
- Текома 368
- Тератоспермия 393
- Тест дексаметадоновый большой 247
- малый 246
- с инсулиновой гипогликемией 248
- подавлением секреции альдостерона 248

- Тестостерон 388
- Типы телосложения женщины 333, 334
- Тиреоидит(ы) аутоиммунный (лимфоцитарный) 202
- классификация 203
- гнойный острый 200
- инвазивный фиброзный хронический Риделя 208
- негнойный острый 200
- подострый 201
- послеродовой 207
- Риделя см. Тиреоидит инвазивный фиброзный хронический Риделя
- специфические хронические 209
- Тиреостатики группы тионамидов 180
- Тиреотоксикоз 171
- классификация по степени тяжести 179
- оценка тяжести 179
- проявления клинические 174
- симптомы глазные 175
- Ткань жировая 597
- белая 598
- бурая 598
- Транссексуализм 420

- Фаза лютеиновая недостаточная 348
- Феохромоцитомы 254, 311
- диагностика 315
- лечение 318
- распространенность симптомов 314
- ФСГ 324

- Холекальциферол (витамин D₃) 522
- Хориокарцинома 372
- XX извращенный пол см. Синдром XX у мужчин

- Эндокринопатии, изменение функций органа зрения 64
- кожные проявления 52, 53
- поражение аппарата опорно-двигательного 58
- системы мочевыделительной 56
- нервной и периферической 62
- пищеварения 55
- репродуктивной 56
- сердечно-сосудистой 53
- Эстрогены 329

- Яички 386
- Яичник 319

Учебник

**Иван Иванович Дедов,
Галина Афанасьевна Мельниченко,
Валентин Викторович Фадеев**

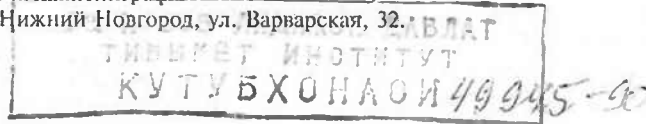
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Зав. редакцией *Т.П. Осокина*
Научный редактор *О.В. Карева*
Художественный редактор *С.М. Лымина*
Технический редактор *Н.В. Сорокина*
Корректор *Л.В. Петрова*

ЛР № 010215 от 29.04.97. Сдано в набор 21.04.2000.
Подписано к печати 08.06.2000. Формат бумаги 70×100¹/₁₆.
Бумага офс. № 1. Гарнитура таймс. Печать офсетная.
Усл.печ.л. 51,35. Усл.кр.-отт. 167,05. Уч.-изд.л. 53,36.
Тираж 10 000 экз. Заказ № 5186.
Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина».
101000, Москва, Петроверигский пер., 6/8.
Диапозитивы изготовлены в фирме «Литан».
Москва, тел. 261-63-87.

Отпечатано с готовых диапозитивов
в ГИПП «Нижеполиграф»

603006, Нижний Новгород, ул. Варварская, 32. АВЛАТ



ISBN 5-225-04398-4



9 785225 043988